

3-Phenylcyclohexancarbonsäureester,
Synthese und pharmakologische Untersuchungen

HARIBERT SCHLUDI

Disbui. München
1987



3-Phenylcyclohexancarbonsäureester,
Synthese und pharmakologische Untersuchungen

Dissertation der
Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von
Haribert Schludi
aus Pfaffenhofen a.d. Ilm

München 1987

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Eiden

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Reimann

Tag der mündlichen Prüfung

22.12.1987

Die Dissertation wurde am
der Fakultät zur Beurteilung
vorgelegt

24.9.1987

Diese Arbeit entstand am Institut für Pharmazie
und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-
Universität München auf Anregung und unter Leitung
von

Herrn Prof. Dr. F. Eiden

Für seine großzügige Förderung und Unterstützung
dieser Arbeit danke ich Herrn Prof. Eiden sehr
herzlich.

Ich danke Frau I. Stecker und Frau K. Fritsch für die Anfertigung der ^1H -NMR-Spektren und CHN-Analysen, Herrn Dr. H. Lerche und Frau E. Visintainer für die Aufnahme der Massen- und ^{13}C -NMR-Spektren und Herrn Dr. J. Schünemann für die Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen.

Mein besonderer Dank gilt Frau A. Huber-Loth, Herrn Alexander Plötz und Herrn Gerd Bauschke für die engagierte Mitarbeit im Labor.

Meinen Eltern
und
meiner Frau Angelika
gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Theoretischer Teil

1.	Einleitung	1
2.	Problemstellung	4
3.	Synthese von 3-Oxo-5-phenylcyclohexen-1-carbonsäuremethylester (<u>13</u>)	8
3.1.	Reaktion der Benzylidenbrenztraubensäure-ester <u>22</u> , <u>23</u> und <u>24</u> mit 2-Morpholinopropen (<u>25</u>)	8
3.2.	Synthese von <u>13</u> durch eine Mannich-Robinson-Reaktion	21
3.2.1.	Mannich-Robinson-Reaktion im sauren Milieu	21
3.2.2.	Mannich-Robinson-Reaktion im alkalischen Milieu	28
3.3.	Synthese von <u>13</u> durch Michaeladdition und anschließende Aldolkondensation	34
4.	Synthese und Reaktionen von 3-Oxo-5-phenylcyclohexan-1-carbonsäuremethylester (<u>48</u>)	39
4.1.	Synthese	39
4.2.	Reaktionen	41
4.2.1.	Reduktive Aminierungen	41
4.2.2.	Umsetzung zum Azepan	46
4.2.3.	Umsetzung mit Hydrazin	50

	Seite
5. Synthese von Phenylcyclohexanolen	52
5.1. Synthese von 3-Hydroxy-5-phenylcyclohexan- 1-carbonsäuremethylester (<u>66</u>)	54
5.2. Synthese von Bicyclo 4,4,0 -decen-Derivaten	56
5.2.1. Umsetzung von <u>13</u> mit 2,3-Dimethylbutadien (<u>67</u>)	56
5.2.2. Umsetzung von <u>36</u> mit 2,3-Dimethylbutadien (<u>67</u>)	66
6. Synthese von 5,6,7,8,9,10-Hexahydro-5,9- methanobenzocyclooctenderivaten	68
6.1. Synthese von 5,6,7,8-Tetrahydro-5,9-methano- benzocycloocten-10-(9H)-on (<u>85</u>)	68
6.2. Synthese von 5,8-Dihydro-5,9-methano- benzocycloocten-7,10-(6H,9H)-dion (<u>89</u>)	82
7. Synthese von 6-Acetyl-5,8-dihydro-5,8-methano- benzocycloocten-7,10-(6H,9H)-dion (<u>103</u>)	86
8. Synthese von Biphenylderivaten	101
8.1. Hydroxybiphenylcarbonsäurederivate	101
8.2. Aminobiphenylderivate	111
9. Synthese von N-und O-Heterocyclen	115
9.1. N-Heterocyclen	115
9.1.1. Pyrrolderivate durch Umsetzung mit Acetyl- phenyladipinsäureester <u>46</u>	115
9.1.2. Indazolderivate	126
9.2. O-Heterocyclen	133
9.2.1. Synthese von 3,4-Dihydro-2H-Pyranen	133
9.2.2. Synthese von 4H-Pyranen	139

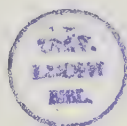
	Seite
10. Pharmakologische Prüfungen	142
10.1. Prüfung auf zentrale Wirkungen	142
10.2. Verhaltensbeobachtung nach Irwin	143
10.3. Writhing-Test	143
11. Zusammenfassung	145

Experimenteller Teil

12. Formelverzeichnis	155
13. Allgemeine Angaben	161
14. Experimentelle Angaben zu den chemischen Untersuchungen	163
15. Experimentelle Angaben zu den pharmakolo- gischen Untersuchungen	214
15.1. Material und Methodik	214
15.1.1. Versuchstiere	214
15.1.2. Substanzverabreichung	214
15.1.3. Statistik	215
15.2. Verhaltenstest nach Irwin	215
15.3. Essigsäure-(writhing)-Test	215

Literaturverzeichnis	217
----------------------	-----

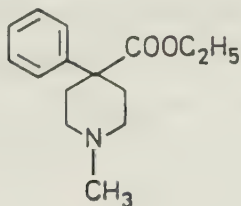
THEORETISCHER TEIL



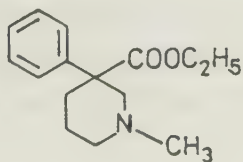
1. Einleitung

1925 wurde von Robinson¹⁾ und Schöpf²⁾ - nach Vorarbeiten vieler anderer³⁾ - die Morphinformel endgültig aufgeklärt. In der Folgezeit wurde in vielen Hochschul- und Industrielaboratorien an der Entwicklung neuer, besserer Analgetika gearbeitet⁴⁻⁶⁾. Das Ziel war, Substanzen zu erhalten, die bei starker Schmerzlinderung weniger Nebenwirkungen zeigen - vor allem ein geringeres Suchtpotential und eine verminderte Atemdepression. Dazu wurde zuerst das Morphinmolekül selbst verändert: verschiedenartig substituiert⁷⁻⁹⁾, reduziert¹⁰⁻¹¹⁾, dehydriert¹²⁻¹³⁾; dann aber versuchte man, über die Synthese von Partialstrukturen zum Ziel zu kommen.

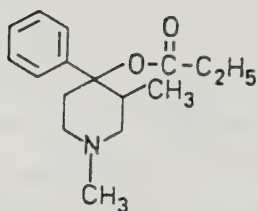
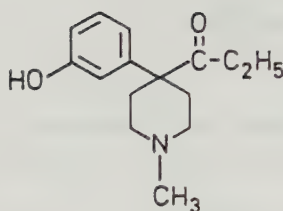
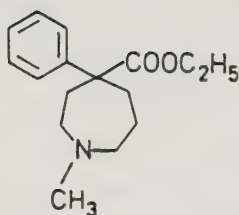
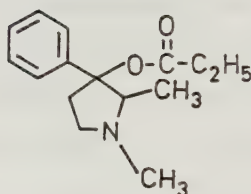
Während man mit Phenanthrenderivaten¹⁴⁾ keinen Erfolg hatte, gelang es, durch Substitution des Piperidinrings¹⁵⁻¹⁷⁾ starke analgetisch und spasmolytisch wirksame Substanzen zu erhalten, z.B. Pethidin (1), β -Pethidin (2), Alphaprodin (3) und Cetobemidon (4).



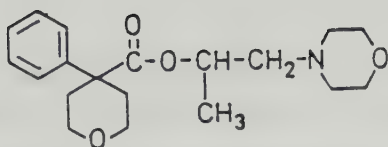
1



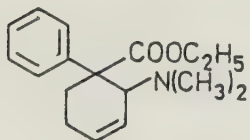
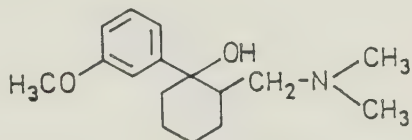
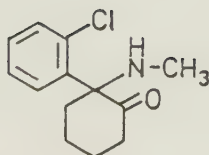
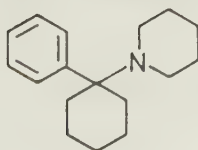
2

3456

Bei diesen Versuchen, bei denen vor allem O. Eis-
 leb¹⁸⁻²¹⁾ in Laboratorien der Hoechst AG erfolgreich
 war und bei denen neben Morphin auch Atropin als
 Wirkstoffmodell eingesetzt worden war, wurde erkenn-
 bar, daß nicht nur Homologe und Isomere des Pethi-
 dins¹⁵⁾, wie z.B. Ethoheptazin (5) und Prodilidin (6),
 sondern daß auch Oxaanalogue, z.B. das Pyran-
 derivat (7) analgetische, spasmolytische und antitussive Eigen-
 schaften besitzen können, wenn man die Aminkomponente
 aus dem Ring in die Seitenkette verlegt²²⁾.

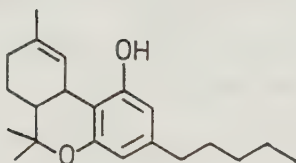
7

Bei diesem Vorgehen gelingt es auch, mit Carbaanalogen des Pethidins, also bei Cyclohexanderivaten, zu Wirkstoffen zu kommen, die bei starker Analgesie mitunter weniger Nebenwirkungen als die Azaderivate zeigen. Beispiele hierfür sind die Phenylcyclohexanderivate Tilidin (8)²³⁻²⁴), Tramadol (9)²⁵), Ketamin (10)²⁶) und Phencyclidin (11)²⁶⁻²⁷), wobei der Wert von 10 und 11 allerdings durch halluzinogene Eigenschaften vermindert wird.

891011

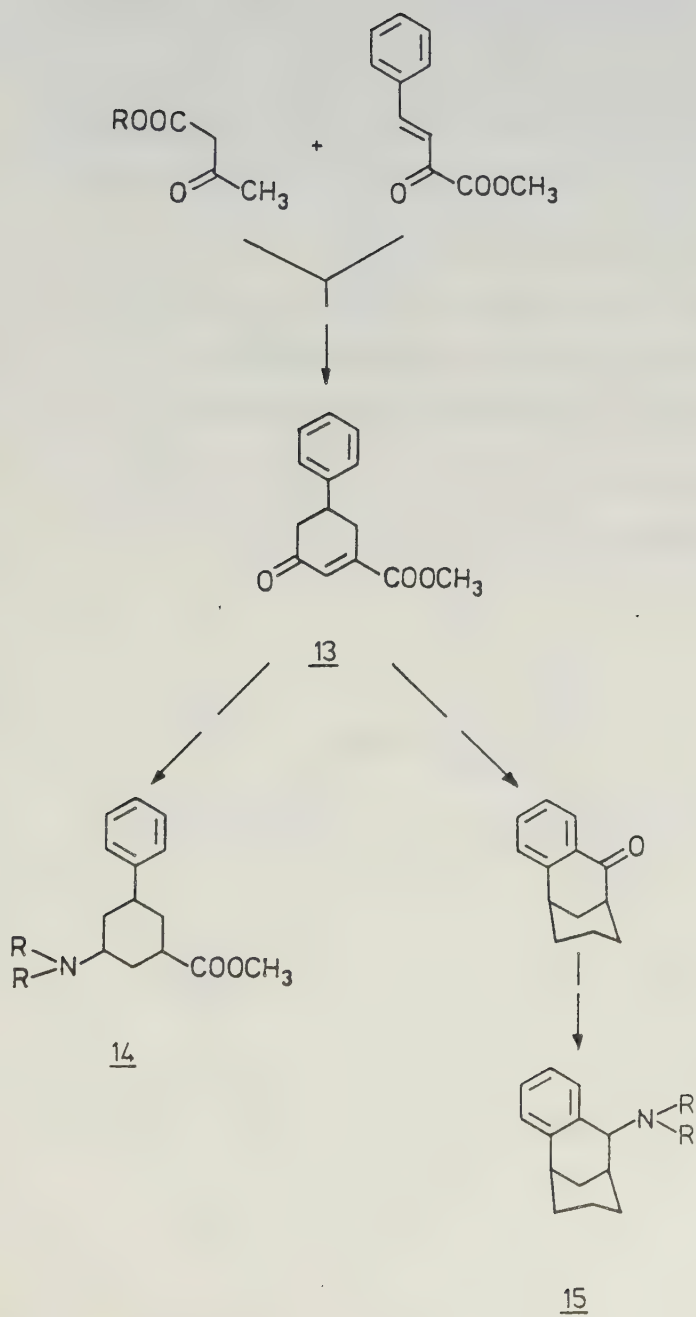
2. Problemstellung

Voraussetzung für die analgetische Wirkung eines Cyclohexanderivats ist offensichtlich die Phenylsubstitution; das Vorhandensein einer Aminogruppe ist, den bisherigen Erkenntnissen zufolge, vorteilhaft. Es gibt jedoch auch stickstofffreie, ZNS wirksame (und nicht opiatrezeptoraffine) Substanzen mit analgetischen Eigenschaften; als Beispiel sei das Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (12)²⁸⁾ genannt.

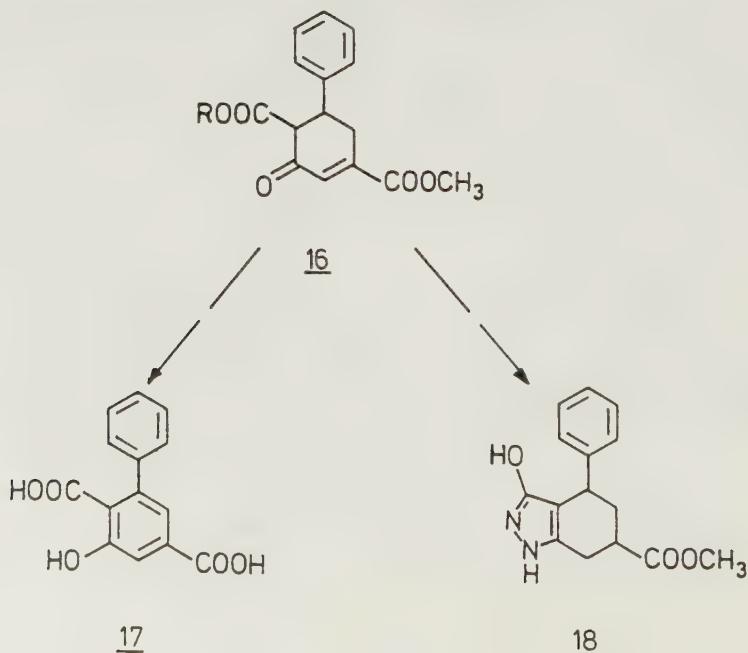


12

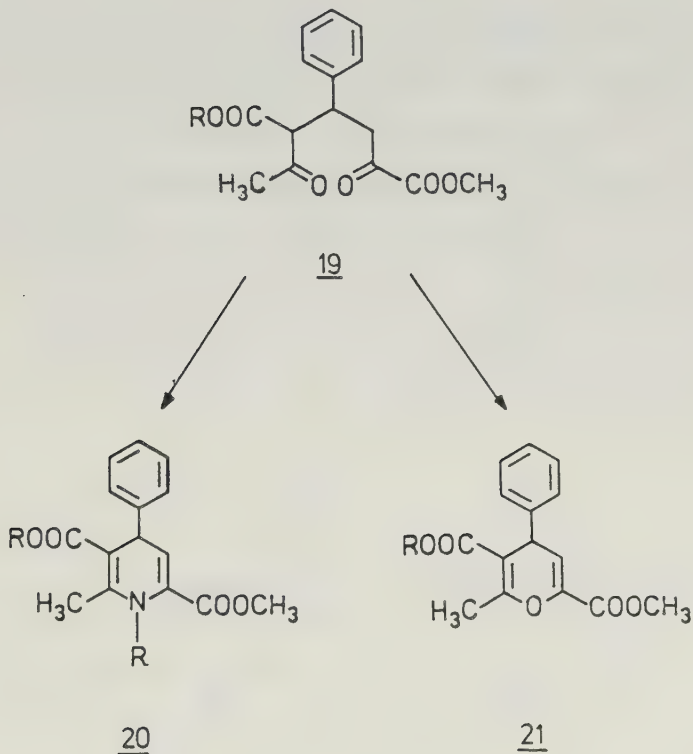
Meine Aufgabe war es Phenylcyclohexancarbonsäureester darzustellen, wobei insbesondere die von Mannich sowie Robinson angegebenen Cyclisierungsmethoden angewandt werden sollten.



Die so gewonnenen Cyclohexene 13 sollten dann durch Hydrierung und reduktive Aminierung in Aminoderivate 14 übergeführt werden, die auf ZNS-Wirkung geprüft werden sollten. Andererseits sollte versucht werden, durch Cyclisierung von Phenylcyclohexancarbonsäurederivaten wie z.B. 13 ZNS-wirksame Carbabenzomorphane 15 zu erhalten. Schließlich sollte geprüft werden, ob die Phenylcyclohexencarbonsäureester 16 Ausgangssubstanzen zur Darstellung analgetisch und antiphlogistisch wirksamer Synthetasehemmer sein können, also sich ohne großen Aufwand in phenylsubstituierte Salicylsäurederivate 17 oder Cyclohexanopyrazole 18 überführen lassen.



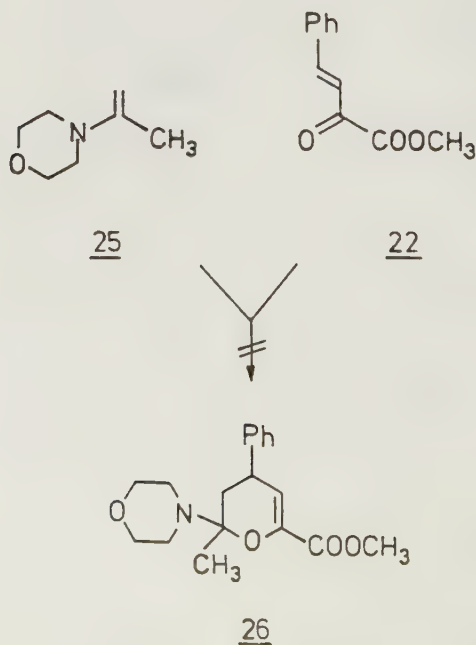
Außerdem war geplant, das Michaeladditionsprodukt 19 in das 1,4-Dihydropyridinderivat 20 (potentieller Ca-Antagonist) und in das 4H-Pyran-derivat 21 überzuführen.

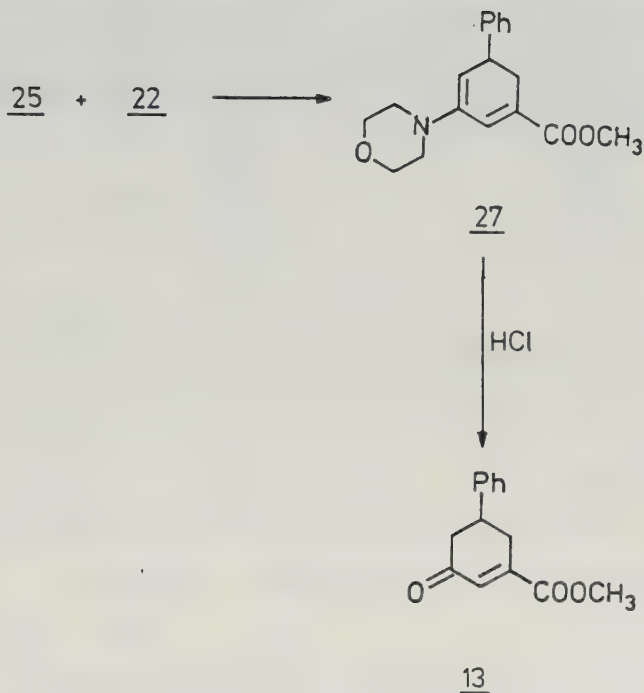


3. Synthese von 3-Oxo-5-phenylcyclohexen-1-carbonsäuremethylester (13)

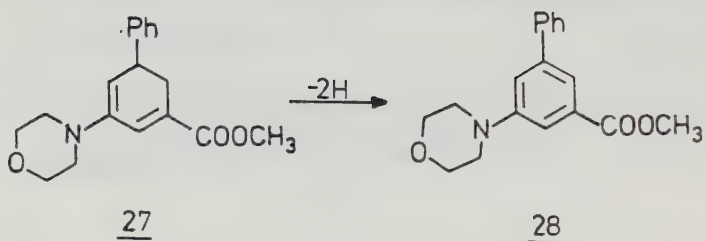
3.1 Reaktion der Benzylidenbrenztraubensäureester 22, 23 und 24 mit 2-Morpholinopropen (25)

Beim Versuch, das Dihydropyranderivat 26 durch Reaktion des Benzylidenbrenztraubensäuremethylesters 22²⁹⁻³³⁾ mit dem Enamin 25³⁴⁻³⁷⁾ darzustellen, erhielt Winkler³⁸⁾ den 3-Morpholino-5-phenyl-1,3-cyclohexadien-1-carbonsäuremethylester (27), der sich mit verdünnter Salzsäure zum Cyclohexencarbonsäureester 13 hydrolysieren ließ. 22 und 25 hatten sich also nach Art einer Mannich-Robinson-Reaktion umgesetzt.





Wie ich beim Nacharbeiten feststellte, ist diese Umsetzung zur Synthese von phenylsubstituierten Cyclohexanderivaten nicht sonderlich gut geeignet, da die Ausbeuten gering sind und das Reaktionsprodukt rasch an der Luft (z.B. beim Umkristallisieren) dehydriert wird. Es entsteht dann - wiederum in mäßigen Ausbeuten - das Biphenylderivat 28.

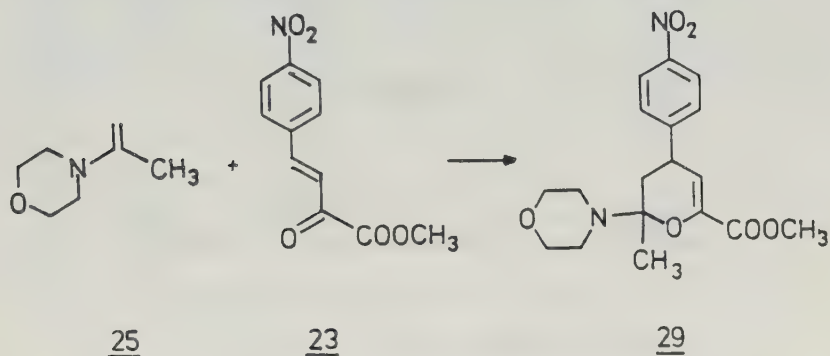


28 läßt sich auf der Dünnschichtplatte im UV-Licht (254 nm) an der intensiven hellblauen Fluoreszenz erkennen. 27 zeigt bei 254 nm nur eine Fluoreszenzlöschung.

Im 60 MHz Spektrum von 28 sind die acht aromatischen Protonen als Multiplett zwischen 7.84 ppm und 7.20 ppm, die sieben Protonen der O-CH₃ und O-CH₂ Strukturen als Multiplett zwischen 4.02 ppm und 3.77 ppm und die vier Protonen der N-CH₂ Struktur als Multiplett zwischen 3.40 ppm und 3.16 ppm zu erkennen.

Auch das Massenspektrum paßt mit einem Molekülpeak bei m/e = 297 zum Biphenylderivat 28, während im Spektrum von 27 ein Molekülpeak bei m/e = 299 auftritt.

Beim Umsetzen des 4-Nitrobenzylidenbrenztraubensäuremethylesters (23)³²⁾ mit 2-Morpholinopropen (25) dagegen erhielt ich eine Verbindung, deren Analysen und Spektren zum Cycloadditionsprodukt 29 passen.



Im ^1H -NMR-Spektrum treten bei 1.49 ppm und 1.39 ppm zwei Singulets auf, die den drei Protonen der Methylgruppe zuzuordnen sind - die Methylgruppe kann also nicht an einer Aldolkondensation teilgenommen haben.

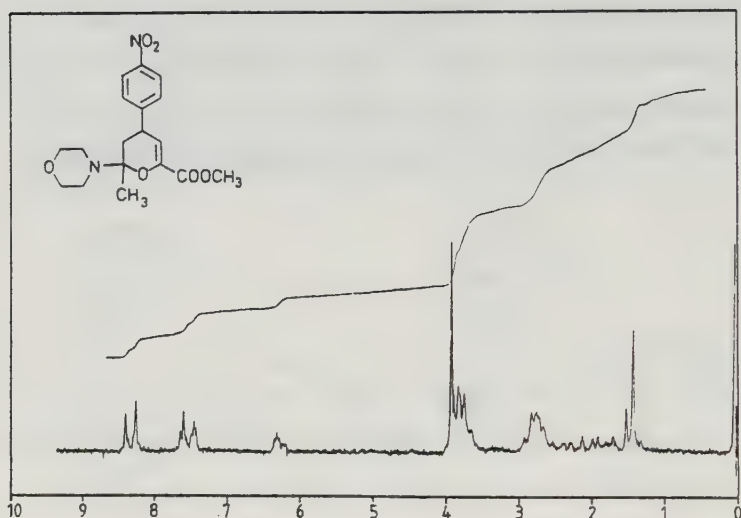
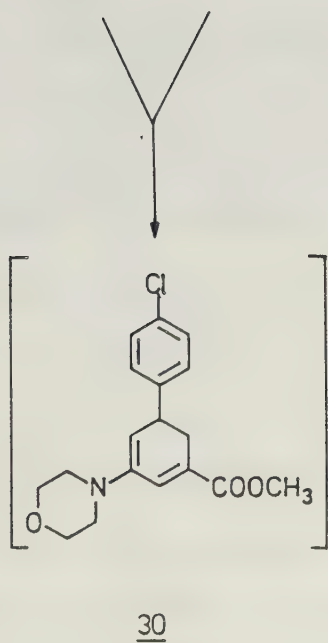
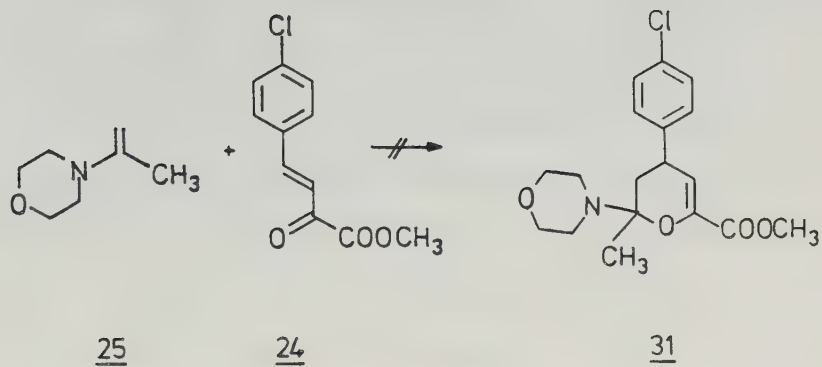
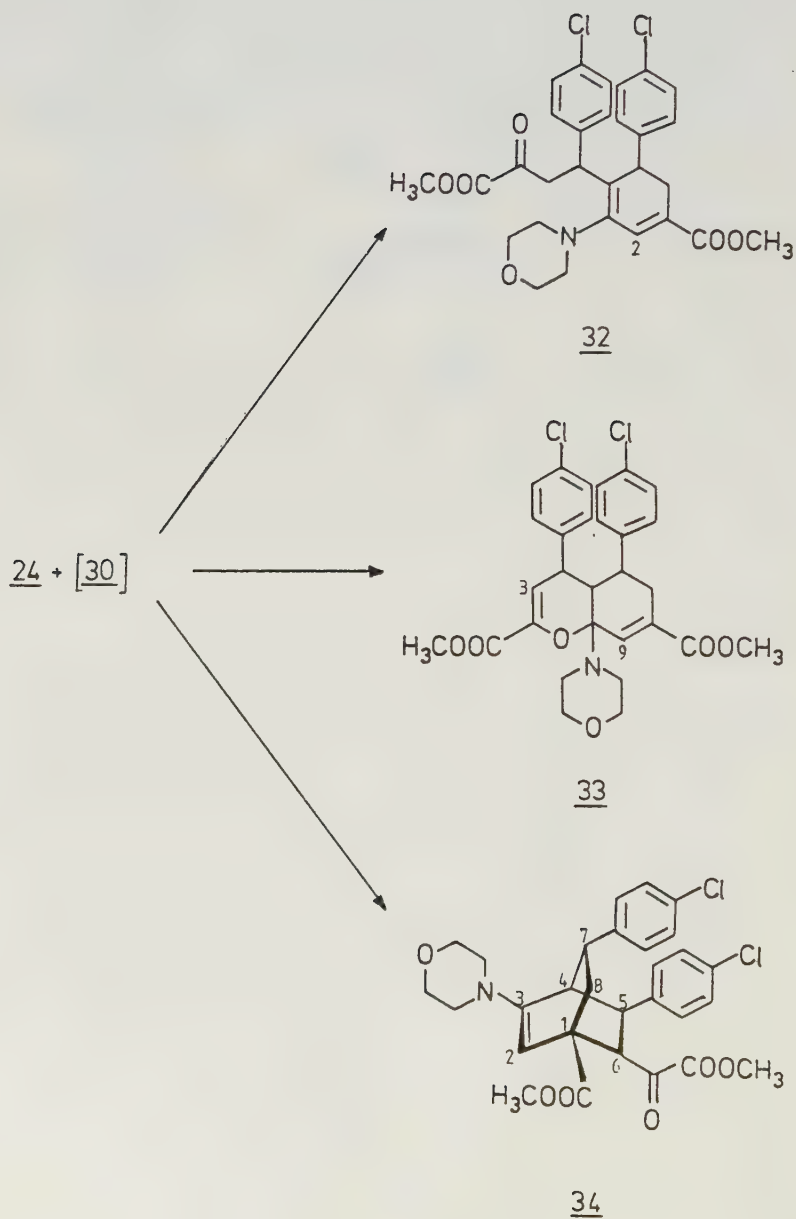


Abb.1: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 29

Bei der Reaktion des 4-Chlorbenzylidenbrenztraubensäuremethylesters (24)³⁸⁾ mit 2-Morpholinopropen (25) erhielt ich ein Produkt, dessen Analysen und Spektren weder zu einem Cyclohexadien 30 noch zu einem Dihydropyran 31 passen. Offensichtlich hat sich 30 erneut mit 24 umgesetzt, wobei die Bildung von 32, 33 oder 34 zu diskutieren ist³⁹⁾.





Den ersten Hinweis auf die Verbindungen 32, 33 oder 34 liefert das Massenspektrum, bei dem alle Mol-peaks als Doppelpeaks, durch zwei Masseneinheiten getrennt, auftreten. Die berechneten Molekularmassen sind 557.5, 559.5 und 561.5 . Tatsächlich erscheinen im Massenspektrum drei Peaks bei $m/e = 557$, 559 und 561 im Verhältnis 9:6:1 sowie drei Satellitenpeaks bei $m/e = 558$, 560 und 562, die jeweils um eine Masseneinheit höher sind (^{13}C). Auch die Satellitenpeaks haben die Intensitätsverteilung 9:6:1 .

Wäre 32 entstanden, dann müßte im ^1H -NMR-Spektrum (360 MHz) das C2-Proton bei etwa 7.0 ppm erscheinen. Es ist jedoch nur ein Proton bei 5.3 ppm zu sehen. Außerdem fehlen im IR-Spektrum die Banden für das konjugierte Dien bei 1650 cm^{-1} und 1600 cm^{-1} .

Auch die Verbindung 33 kann nicht entstanden sein, weil im ^1H -NMR-Spektrum zwei Vinylprotonensignale auftreten müßten, für das C3-Proton bei 5.8 - 6.0 ppm und für das C9-Proton bei 7.0 ppm. Zudem fehlen im IR-Spektrum die C=C-Banden bei 1640 cm^{-1} und 1650 cm^{-1} .

Nimmt man Struktur 34 an, so ist im IR-Spektrum nur eine C=C-Bande bei etwa 1620 cm^{-1} zu erwarten. Tatsächlich erscheint sie bei 1618 cm^{-1} .

Im ^1H -NMR-Spektrum sollte das Enaminsignal zwischen 3.7 ppm und 5.0 ppm liegen, es erscheint jedoch bei 5.3 ppm. Diese Verschiebung wird vermutlich durch die Anisotropie der Carbonylgruppe bewirkt. Das zweifache Doppeldublett bei 3.4 ppm ist dem C4-Proton zuzuordnen, das Doppeldublett bei 3.34 ppm dem C5-Proton, die Doppeldubletts bei 3.97 ppm, 2.73 ppm und 2.59 ppm den C6-, C7- und C8a-Protonen und das zweifach doppelte Dublett bei 1.64 ppm dem C8b-Proton.

Sehr aussagefähig ist auch das ^{13}C -NMR-Spektrum. Im aromatischen Bereich findet man die Signale von 13 C-Atomen, vier davon mit doppelter Intensität. Es handelt sich hierbei um die unsubstituierten C-Atome der beiden Aromaten. Im "off-resonance"-Spektrum erkennt man acht Singulets und fünf Dubletts:

Tab.1: Zahl und Multiplizität der sp^2 -C-Atome

Verbindung	<u>32</u>	<u>33</u>	<u>34</u>
Singulets	10	8	8
Dubletts	5	6	5
Summe der Signale der sp^2 -C-Atome	15	14	13

Im aliphatischen Bereich findet man die Signale von 10 C-Atomen (die beiden der Morpholinogruppe mit doppelter Intensität): ein Singulett, vier Dubletts, drei Tripletts und zwei Quartetts.

Tab.2: Zahl und Multiplizität der sp^3 -C-Atome

Verbindung	<u>32</u>	<u>33</u>	<u>34</u>
Singulett	-	1	1
Dubletts	2	3	4
Tripletts	4	3	3
Quartetts	2	2	2
Summe der Signale aliphatic C-Atome	8	9	10

Die Zahl der Signale im Breitband entkoppelten ^{13}C -NMR-Spektrum und die Aufspaltung im "off-resonance"-Spektrum sprechen somit eindeutig für Verbindung 34.

Tab.3: ^{13}C -NMR-Daten (CDCl_3) des Bicyclo[2,2,2]-oct-2-en-Grundkörpers der Verbindung 34:

C	Breitband entkoppeltes Spektrum		off-resonance Spektrum
	berechn. Wert $\delta(\text{ppm})$	gemess. Wert $\delta(\text{ppm})$	Signalmulti- plizität
1	47.4	51.3	s
2	99.9	100.3	d
3	145.8	149.1	s
4		48.6	d
5		52.6	d
6		43.5	d
7		53.1	d
8		46.7	t

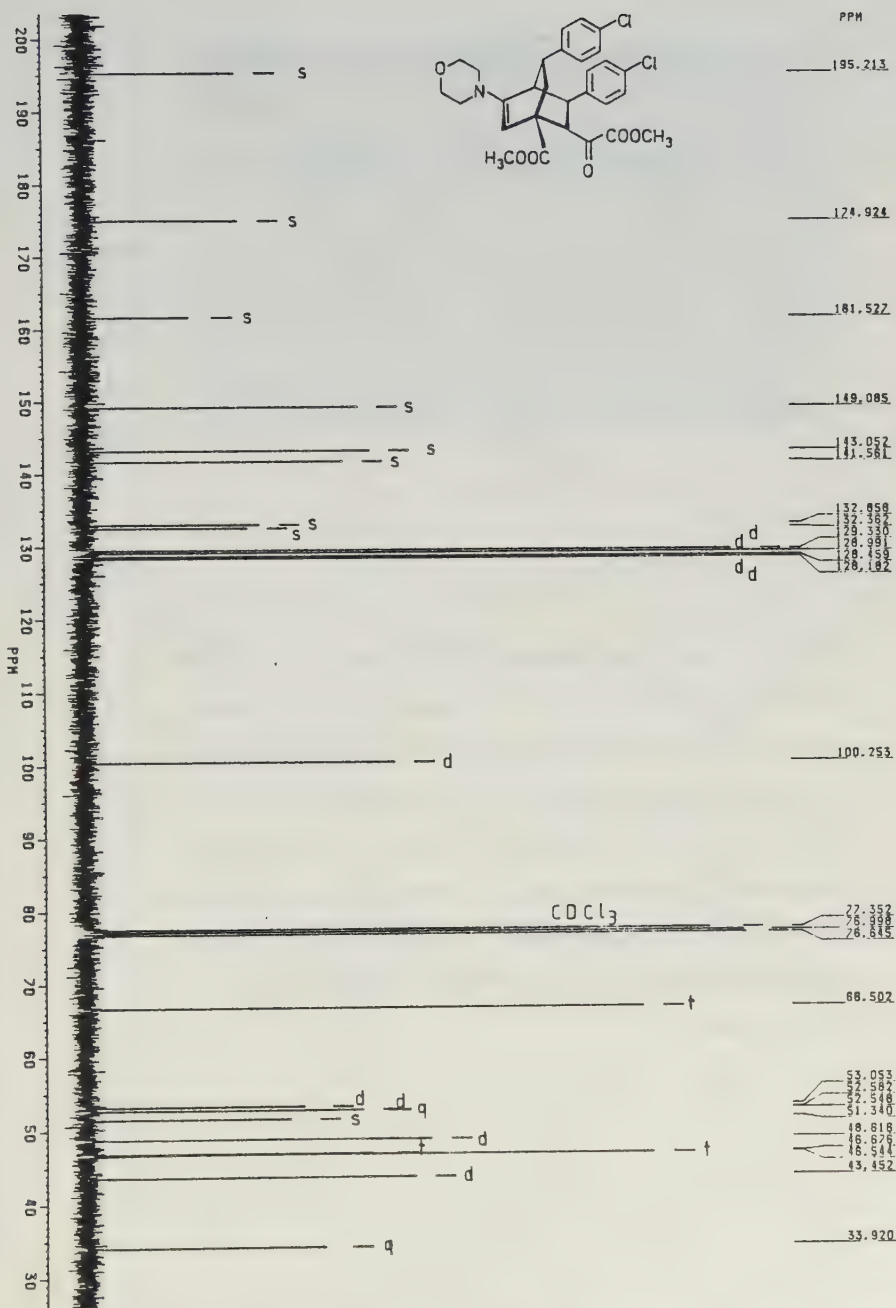


Abb.2: Breitband entkoppeltes ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 34

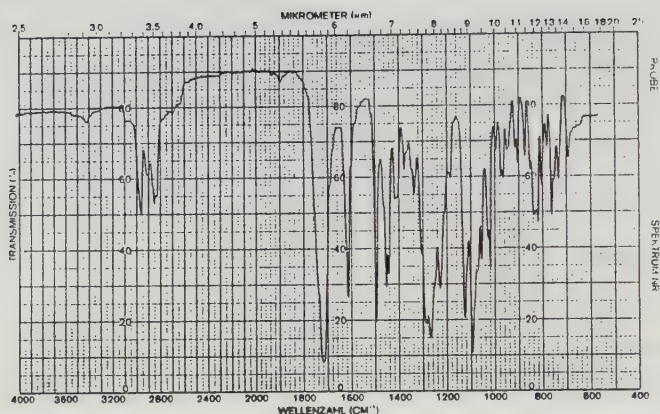


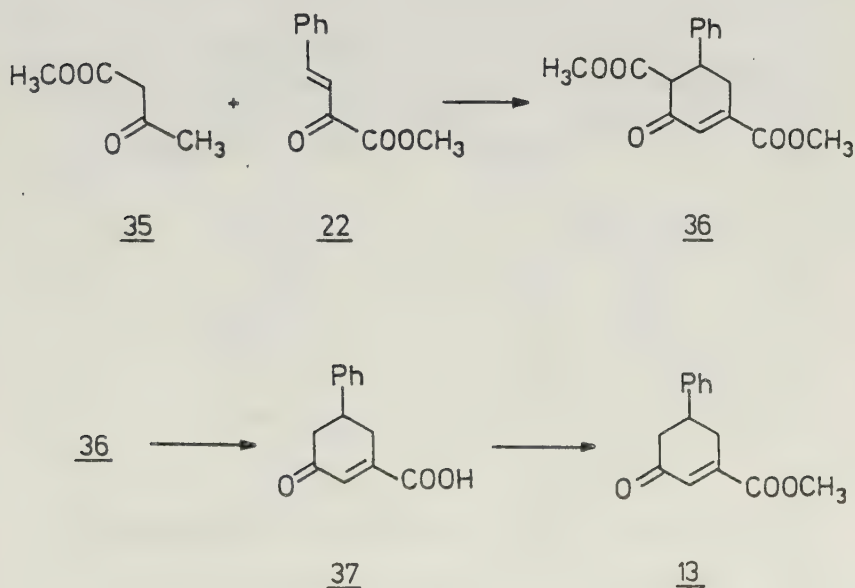
Abb.3: IR-Spektrum von 34

Da das hier beschriebene Verfahren zur Synthese phenylsubstituierter Cyclohexanderivate durch Reaktion von Benzylidenbrenztraubensäuremethylestern (22, 23 und 24) und 2-Morpholinopropen (25) entweder das gewünschte Produkt in zu geringer Ausbeute lieferte oder zu Verbindungen mit Pyran- oder Benzolstruktur bzw. zu Dimerisierungsprodukten führte, habe ich einen anderen Weg beschrieben:

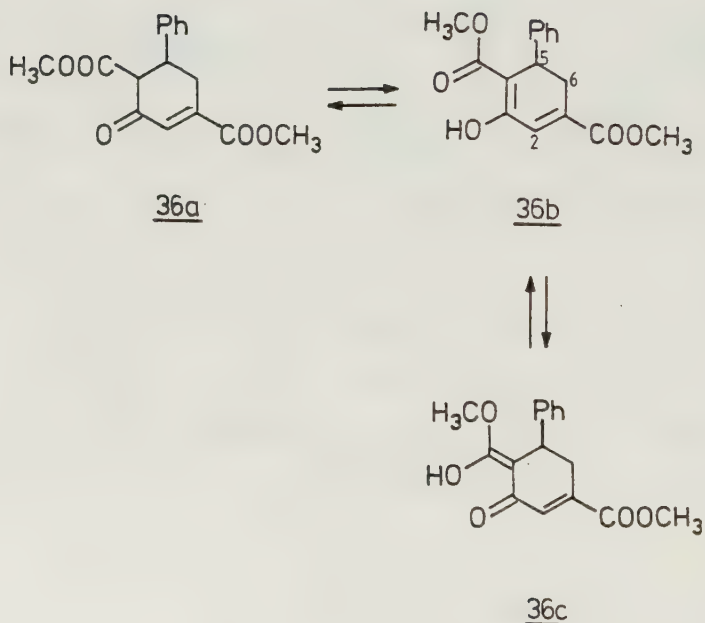
3.2 Synthese von 13 durch eine Mannich-Robinson-Reaktion

3.2.1 Mannich-Robinson-Reaktion im sauren Milieu⁴⁰⁻⁴²⁾

Angeregt durch Arbeiten von Gawley⁴⁰⁾ habe ich zur Synthese von 13 folgendes Vorgehen geplant: Einer Mannich-Robinson-Cyclisierung sollten Hydrolyse und Decarboxylierung sowie erneute Veresterung folgen.



Ich erhielt beim Erhitzen äquimolarer Mengen Acetessigsäuremethylester (35) und Benzylidenbrenztraubensäuremethylester (22) in Benzol mit einer katalytischen Menge konzentrierter Schwefelsäure ein Produktgemisch. Durch Ausschütteln und fraktionierte Kristallisation ließen sich 36, 38 und 39 voneinander trennen. Der Ester 36 kristallisierte aus Methanol und liegt in Lösung in drei tautomeren Formen vor:



Das ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) zeigt bei 12.37 ppm und 12.03 ppm jeweils ein Singulett, das zwei verschiedenen enolischen Protonen (H/D-Tausch) zuzuordnen ist; der Enolanteil beträgt der Integration zufolge über 90 Prozent. Das C2-Proton erscheint als Multiplett bei 7.09 ppm und 6.94 ppm. Das C5-Proton tritt bei 4.54 ppm und 4.14 ppm jeweils als Doppeldoublett auf, ebenso wie die C6a- und C6b-Protonen bei 3.37 ppm und 2.98 ppm.

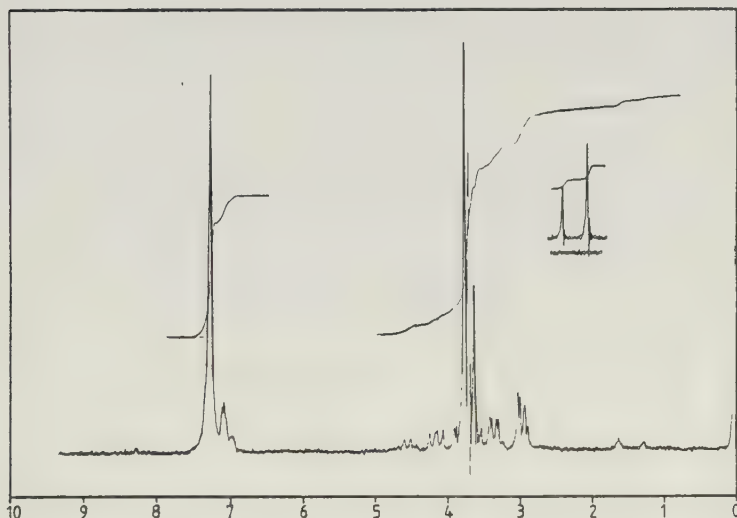
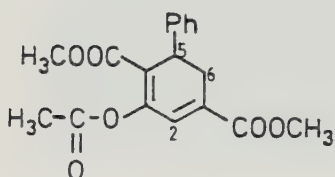
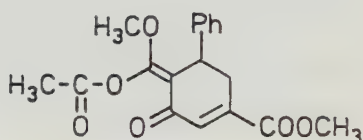


Abb. 4: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 36

Beim Erhitzen des Tautomerengemisches 36 mit Natriumacetat in Acetanhydrid⁴³⁾ erhielt ich ein Gemisch von zwei acetylierten Verbindungen 40 und 41.

4041

Für die Protonen der Acetylgruppe erscheinen im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) zwei Singulettts bei 2.23 ppm und 2.95 ppm; man sieht außerdem vier Singulettts für die Protonen der OCH_3 -Gruppe, und das C5-Proton erscheint als doppeltes Dublett bei 4.69 ppm und 4.32 ppm. Die C6a- und C6b-Protonen treten als Multiplett bei 3.30 ppm und als Doppeldublett bei 3.0 ppm auf.

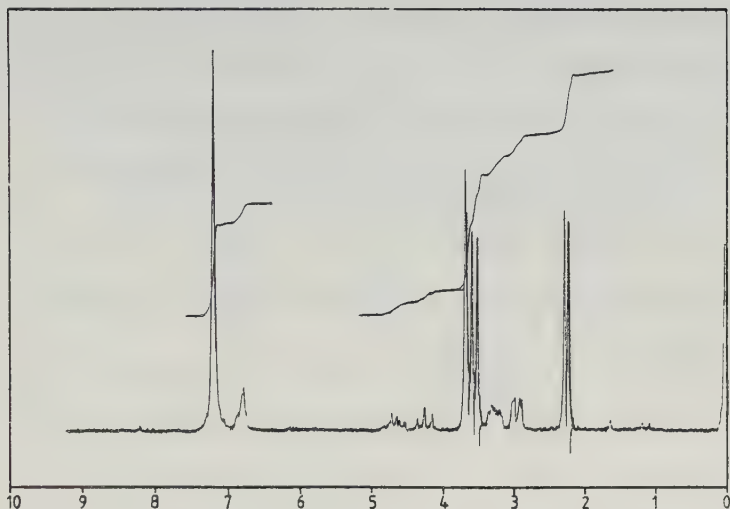
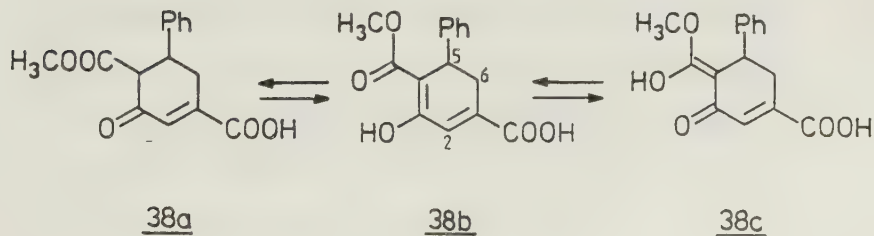


Abb.5: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 40 und 41

Auch die Monocarbonsäure 38, die aus Diisopropylether kristallisierte, liegt in Lösung als Gemisch dreier tautomerer Formen vor. Wie bei Verbindung 36 überwiegen die enolischen Formen.

Die drei tautomeren Strukturen der Verbindung 38:



Das ^1H -NMR-Spektrum ($\text{CDCl}_3 / d_6\text{-DMSO}$) zeigt zwei Singulett für das enolische Proton bei 12.07 ppm und 12.40 ppm. Das C2-Proton erscheint als Multi-plett bei 6.90 ppm und 7.03 ppm, das C5-Proton als Doppeldublett bei 4.14 ppm und 4.53 ppm, die C6a- und C6b-Protonen als Doppeldublett bei 3.95 ppm und 3.31 ppm. Das acide Proton der Carbonsäure liefert ein verbreitertes Signal zwischen 7.83 ppm und 8.33 ppm.

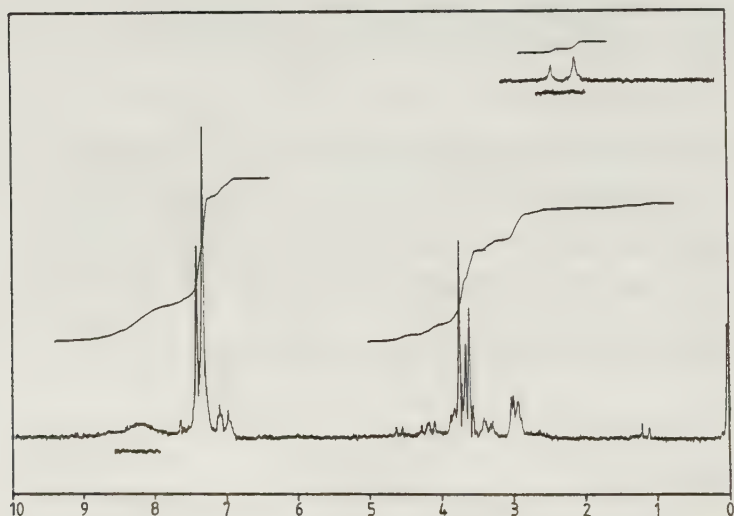
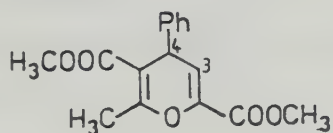


Abb.6: ^1H -NMR-Spektrum ($\text{CDCl}_3 / d_6\text{-DMSO}$) von 38

Aus n-Hexan schließlich kristallisierte das
4H-Pyran 39 in 28 proz. Ausbeute.



39

Im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) erscheint das Dublett
des C3-Protons bei 6.30 ppm ($^3J = 5 \text{ Hz}$), das Dublett
des C4-Protons bei 4.52 ppm ($^3J = 5 \text{ Hz}$) und das
Singulett der Methylgruppe bei 2.43 ppm.

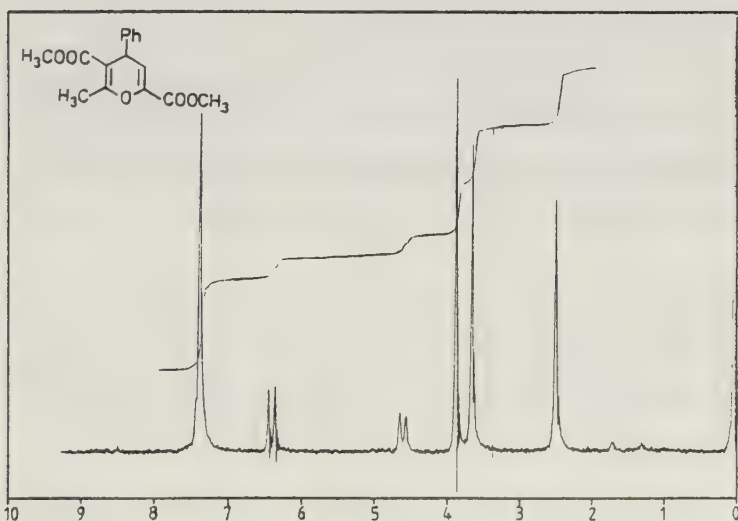


Abb.7: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 39

3.2.2 Mannich-Robinson-Reaktion im alkalischen Milieu⁴⁴⁻⁴⁵⁾

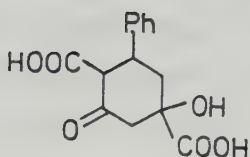
Da im sauren Milieu bevorzugt das 4H-Pyran 39 gebildet wurde, setzte ich Acetessigsäuremethylester (35) und Benzylidenbrenztraubensäuremethylester (22) unter Zusatz von Natriummethylat um. Dabei erhielt ich ein Gemisch von Substanzen, die sich durch Ausschütteln trennen ließen:

In über 30 proz. Ausbeute war ein Carbonsäureester entstanden, dessen ^1H -NMR-Spektrum (in CDCl_3) ein Tautomerengemisch von 36 anzeigt.

In 8 proz. Ausbeute ließ sich das Gemisch der tautomeren Carbonsäuren 38 isolieren.

Beim zweiten Schritt der Synthese sollte von 36 der β -Ketoester verseift und Kohlendioxid abgespalten werden⁴⁶⁾. Durch Verseifung von 36 mit 18 proz. Salzsäure in Dioxan entstand das Gemisch der Carbonsäuren 38.

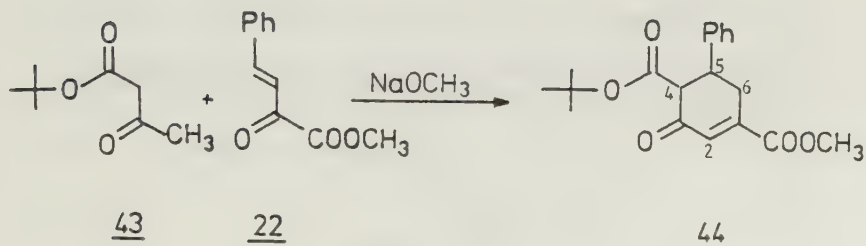
Setzt man das Tautomerengemisch 36 mit gepulvertem KOH in Methanol um⁴⁷⁻⁴⁹⁾, so erhält man eine Verbindung, deren Analysen und Spektren zur Struktur 42 passen.

42

Im Massenspektrum zeigt der Peak bei $m/e=278$ die Molekularmasse an, die Peaks bei $m/e=260$ und $m/e=242$ deuten auf die Abspaltung von H_2O hin.

Die breite Absorption im IR-Spektrum zwischen 3600 cm^{-1} und 2200 cm^{-1} liefert einen Hinweis auf eine $COOH$ -Gruppe, ebenso die Bande bei 1700 cm^{-1} .

Acetessigsäure-t-butylester (43) reagierte mit dem Benzyldenbrenztraubensäuremethylester (22) und Natriummethylat⁴⁵⁾ nach Art einer Mannich-Robinson-Reaktion zur Verbindung 44.



Das ^1H -NMR-Spektrum läßt in CDCl_3 keine Enolstruktur erkennen. Das C2-Proton erscheint als Multiplett bei 6.94 ppm, das C4- und C5-Proton als doppeltes Dublett bei 3.63 ppm. Das Multiplett zwischen 3.10 ppm und 2.60 ppm ist den C6a- und C6b-Protonen zuzuordnen.

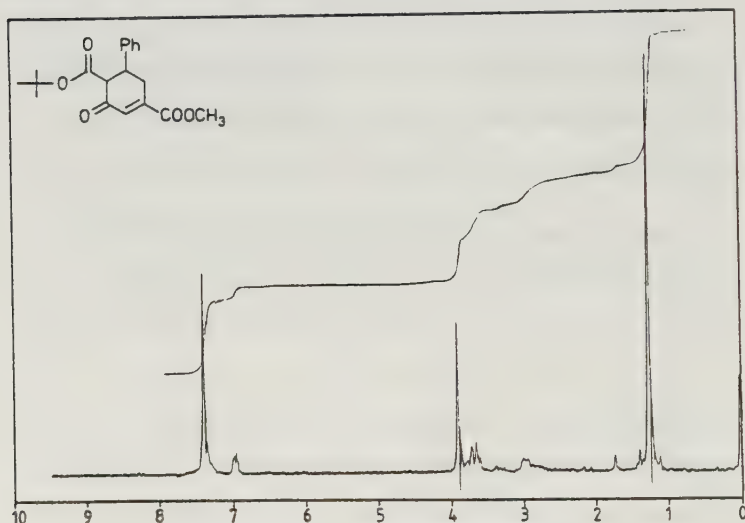
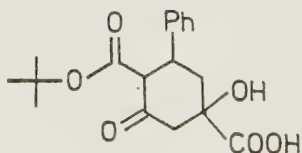


Abb.8: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 44

Außerdem erhält man bei diesem Verfahren ein zweites Reaktionsprodukt, das den Spektren nach als Aldoladditionsprodukt 45 zu formulieren ist.



Das Massenspektrum liefert den ersten Hinweis, da bei $m/e=334$ der Molekülpeak zu erkennen ist und der Peak bei $m/e=316$ darauf hindeutet, daß H_2O abgespalten worden ist.

Im 1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO) fehlt ein Vinylproton bei 6.90 ppm, somit läßt sich eine Aldolkondensation (eine Abspaltung von H_2O) ausschließen. Das Singulett für die drei Protonen eines Methylesters bei 3.90 ppm ist ebenfalls nicht vorhanden, dafür aber die neun Protonen des Tertiärbutylesters bei 1.18 ppm.

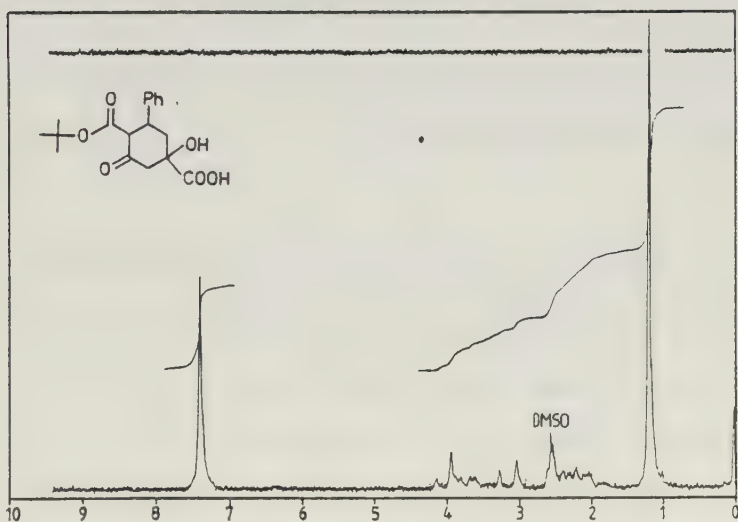


Abb.9: 1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO) von 45

Das IR-Spektrum stützt ebenfalls diese Struktur, da zwei OH-Banden bei 3435 cm^{-1} und 3385 cm^{-1} zu sehen sind.

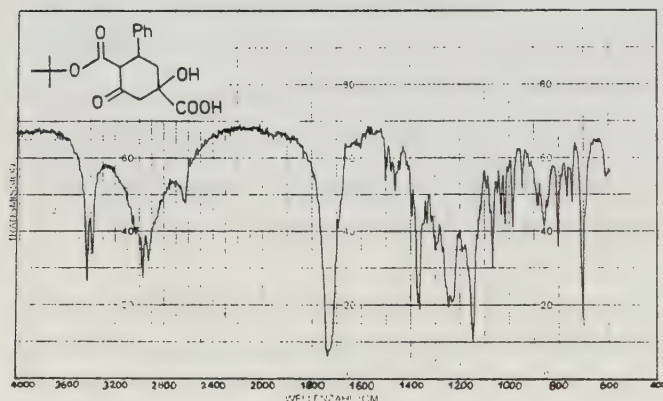
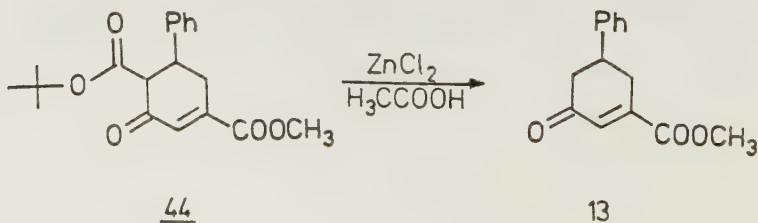


Abb.10: IR-Spektrum von 45

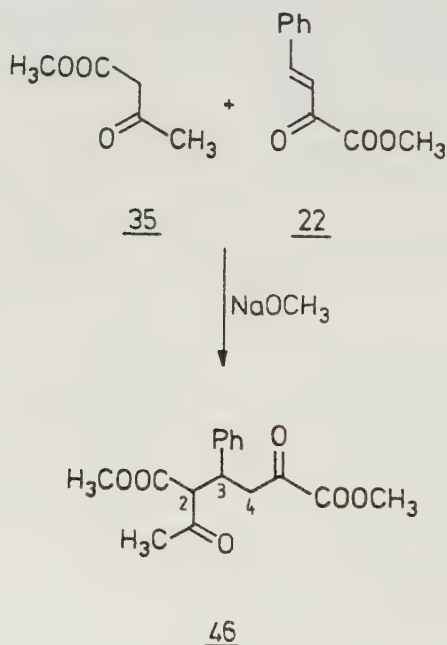
Wird nun 44 mit ZnCl_2 in Eisessig⁵⁰⁾ rückfließend erhitzt, so erhält man den gewünschten Ester 13 in 77 proz. Ausbeute. Ich habe also das Zielprodukt erhalten, jedoch nach einem Verfahren, das wegen zu geringer Ausbeute nicht zufriedenstellte.



Da die Ausbeuten bei einer Mannich-Robinson-Reaktion beträchtlich erhöht werden können, wenn das zuerst entstehende Michaeladdukt oder (und) das darauf gebildete Aldoladditionsprodukt isoliert und im nächsten Schritt unter milderer Bedingungen cyclisiert oder dehydratisiert wird (werden)⁴⁰⁾, habe ich mich zu einem anderen Verfahren entschlossen:

3.3 Synthese von 13 durch Michaeladdition und anschließende Aldolkondensation

Beim Umsetzen äquimolarer Mengen Acetessigsäuremethylester (35) und Benzylidenbrenztraubensäuremethylester (22) mit einer katalytischen Menge Natriummethylat in Methanol⁵¹⁻⁵⁵) erhielt ich das Michaeladdukt 46 in 46 proz. Ausbeute.



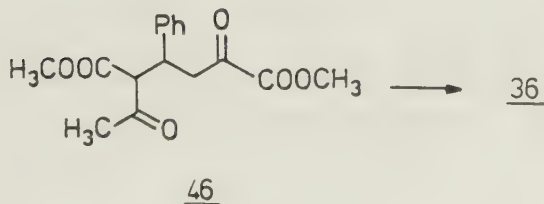
Im IR-Spektrum erscheinen $\text{C}=\text{O}$ -Banden bei 1735 cm^{-1} und 1710 cm^{-1} (Ester und Keton).

Im ^1H -NMR-Spektrum erkennt man neben dem Singulett der Methylgruppe bei 2.24 ppm ein Multipllett der C2- und C3-Protonen bei 3.88 ppm und ein Dublett der C4a- und C4b-Protonen bei 3.25 ppm.

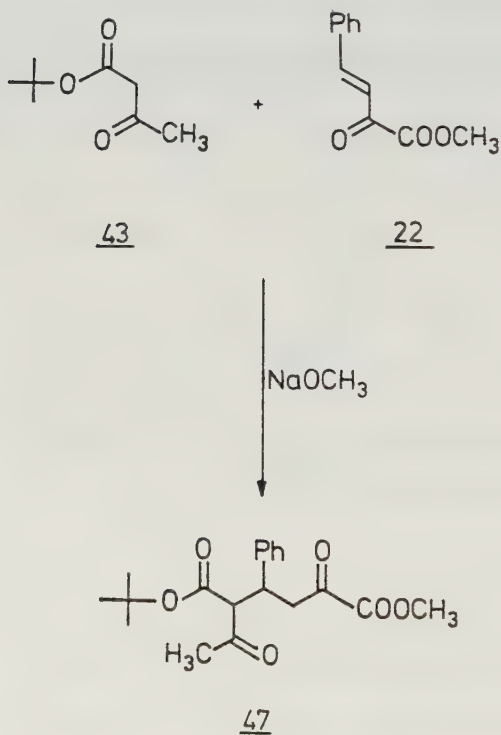


Abb.11: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 46

Beim Erhitzen von 46 mit p-Toluolsulfonsäure in Benzol⁵⁶⁻⁵⁹⁾ oder mit ZnCl_2 in Eisessig erhielt ich das Tautomerengemisch 36 in guten Ausbeuten (76 proz.).



Auch die Michaeladdition⁵¹⁻⁵⁵⁾ des Acetessigsäure-*t*-butylesters (43) mit dem Benzylidenbrenztraubensäuremethylester (22) führte in guten Ausbeuten zum Dicarbonsäureester 47.



Die C=O-Banden sind im IR-Spektrum bei 1730 cm^{-1} und 1710 cm^{-1} zu sehen.

Im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) sprechen die Singulettts bei 2.25 ppm und 1.97 ppm für die Methylprotonen, die Singulettts bei 1.45 ppm und 1.11 ppm für die Protonen des Tertiärbutylesters.

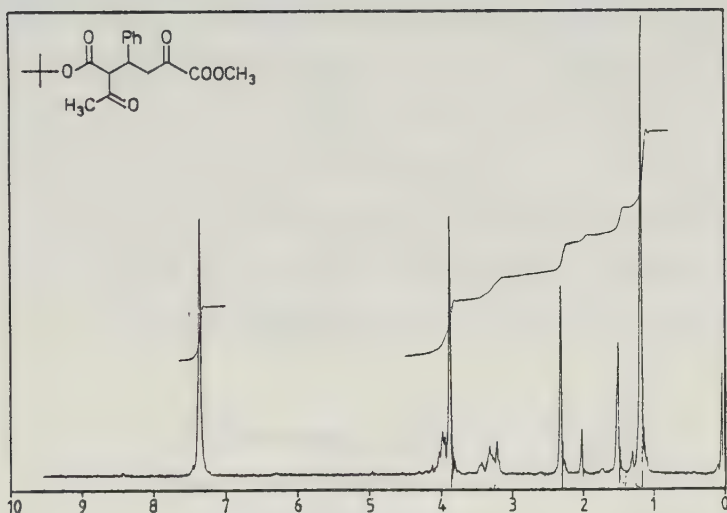
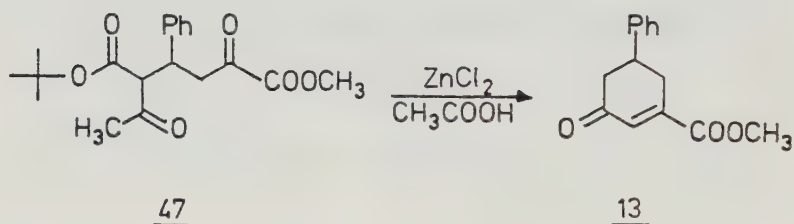


Abb.12: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 47

Die Cyclisierung gelang dann problemlos mit ZnCl_2 in Eisessig⁵⁶⁻⁵⁹), wobei gleichzeitig die Tertiär-

butylestergruppe gespalten wurde und unter Decarboxylierung das gewünschte Produkt 13 in 60 proz. Ausbeute entstand.



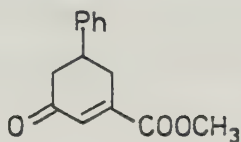
Charakteristisch für 13 sind im IR-Spektrum die C=O-Bande des ungesättigten Esters bei 1730 cm^{-1} und die C=O-Bande des ungesättigten Ketons bei 1680 cm^{-1} .

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) entspricht das Singulett bei 7.39 ppm den fünf aromatischen Protonen, das Multiplett bei 6.91 ppm dem Vinylproton, das Singulett bei 3.87 ppm den drei Protonen des Methylesters und das Multiplett zwischen 2.28 ppm und 3.70 ppm den restlichen fünf aliphatischen Protonen.

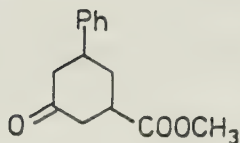
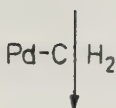
4. Synthese und Reaktionen von 3-Oxo-5-phenyl-cyclohexan-1-carbonsäuremethylester (48)

4.1 Synthese

Beim katalytischen Hydrieren⁶⁰⁻⁶¹⁾ von 13 (in Tetrahydrofuran mit Pd-C als Katalysator und einem Druck von 3 kp/cm²) entstand das Cyclohexanderivat 48.



13



48

Das IR-Spektrum von 48 zeigt je eine Bande für den gesättigten Ester und für das gesättigte Keton bei 1740 cm⁻¹ bzw. 1720 cm⁻¹.

Während im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 13 bei 6.91 ppm das C2-Signal erscheint, ist im Spektrum von 48 ein Olefinproton nicht mehr zu erkennen.

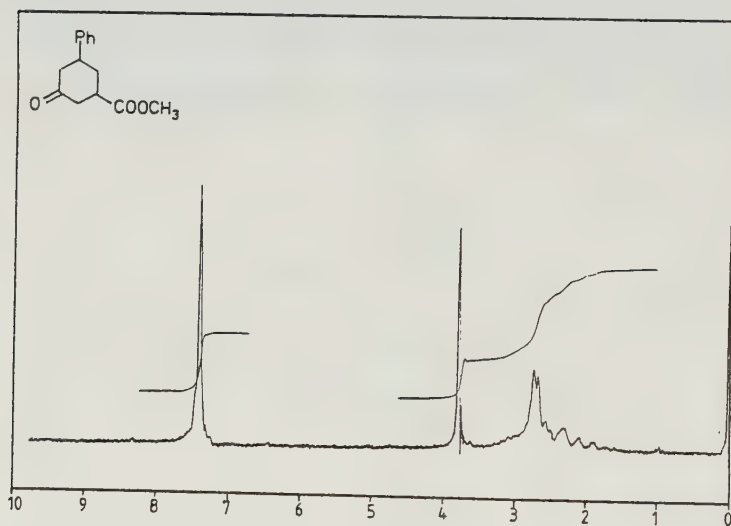
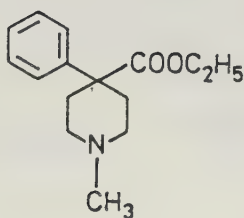


Abb.13: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 48

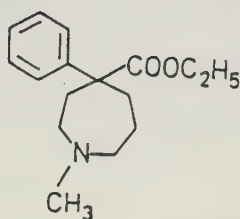
4.2 Reaktionen

4.2.1 Reduktive Aminierungen

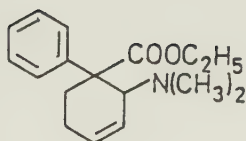
Aminocarbonsäureester wie Pethidin (1), Ethoheptazin (5) und Tilidin (8) besitzen starke analgetische Eigenschaften. Als gemeinsames chemisches Merkmal weisen sie eine Phenylgruppe, eine tertiäre Amino- und eine Estergruppe auf. Pethidin (1) und Ethoheptazin (5) haben zusätzlich noch GABA-Struktur.



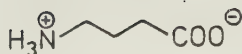
1



5

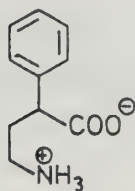
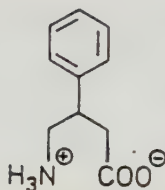
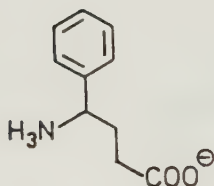


8

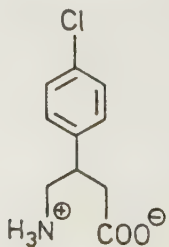


49

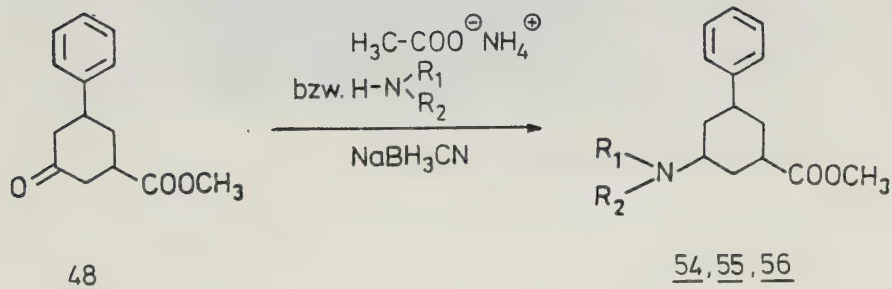
Im Unterschied zu GABA (49) zeigen alle drei Phenyl-GABA-Derivate 50, 51 und 52 analgetische Wirkung und verstärken die Morphinanalgesie⁶²⁻⁶³).

505152

Unter über einhundert bisher hergestellten offenkettigen arylsubstituierten GABA-Derivaten hat sich Baclophen (53) in der Klinik als ein muskelrelaxierendes Medikament bewährt⁶²).

53

Um das Cyclohexanonderivat 48 in die Aminocarbon-säureester 54, 55 und 56 mit GABA-Struktur über-zuführen, habe ich 48 mit Ammoniumacetat bzw. einem Amin und Natriumcyanoborhydrid - unter Zusatz von Molekularsieb zur Wasserbindung - nach einem von Borch u. Mitarbeitern⁶⁴⁾ angegebenen Verfahren um-gesetzt. Die Aminophenylcyclohexancarbonsäure-ester 54, 55 und 56 entstanden so in Ausbeuten von 40% bis 67%.



Verbindung	R ₁	R ₂
<u>54</u>	H	H
<u>55</u>	H	Ph
<u>56a</u>	CH ₃	CH ₃
<u>56b</u>	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
<u>56c</u>	(CH ₂) ₅	
<u>56d</u>	(CH ₂) ₂ NCH ₃ (CH ₂) ₂	

Die Verbindung 55 zeigt im IR-Spektrum die NH-Bande bei 3400 cm^{-1} und die C=O-Bande bei 1720 cm^{-1} .

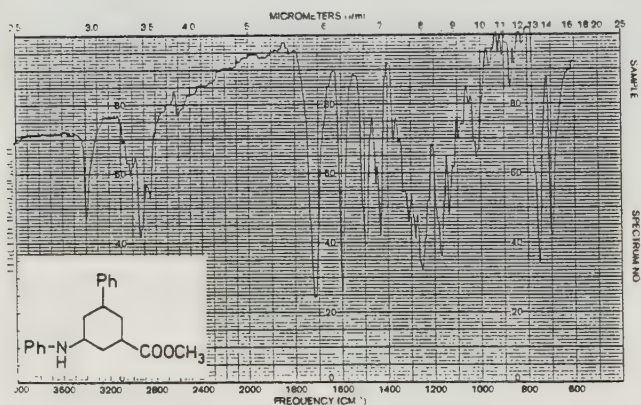


Abb.14: IR-Spektrum von 55

Im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) kann man dem Multiplett zwischen 7.65 ppm und 6.49 ppm die zehn aromatischen Protonen zuordnen, dem Singulett bei 3.70 ppm die drei Protonen der OCH_3 -Gruppe und dem verbreiterten Singulett bei 3.09 ppm das NH-Proton (H/D-Tausch).

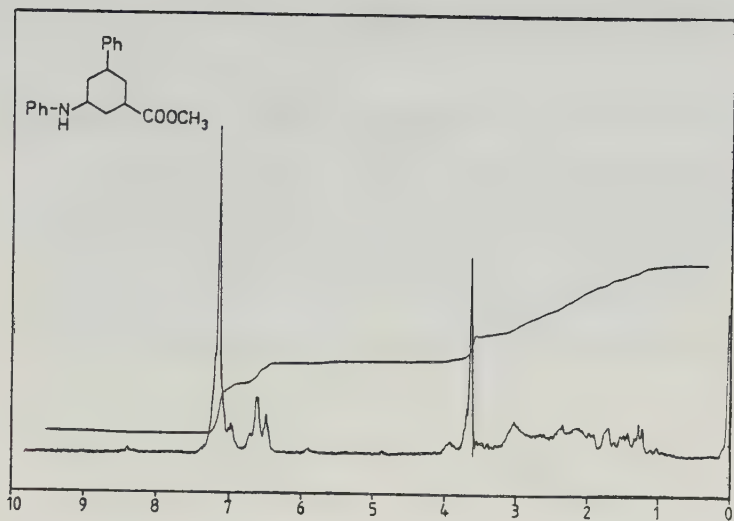
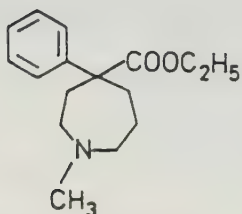
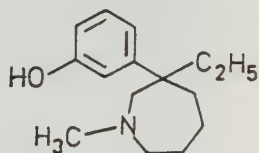


Abb.15: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) von 55

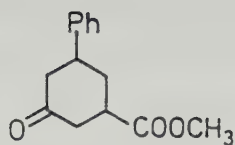
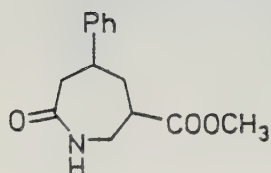
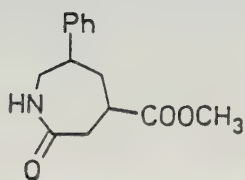
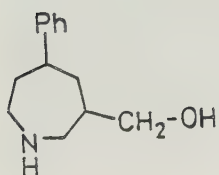
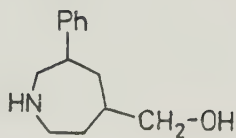
4.2.2 Umsetzung zum Azepan

Ich versuchte nun, ausgehend von 48 durch Schmidt-Umlagerung und anschließende Reduktion⁶⁵⁾ die Azepanylmethanole 60 und 61 zu erhalten. Diese sollten dann auf ZNS-Aktivitäten untersucht werden. Als Vorbilder dienten die analgetisch wirksamen Verbindungen Ethoheptazin (5) und Neptazinol (57)⁶⁶⁾.

557

Bei der Umsetzung von 48 mit Natriumazid und Essigsäure/Schwefelsäure erhielt ich ein Gemisch der Regioisomeren 58 und 59, die sich weder durch fraktionierte Kristallisation noch durch chromatographische Verfahren sauber trennen ließen.

Analysen und Massenspektren passen zum Regioisomengemisch 58 und 59.

48 NaN_3/H^+ NaN_3/H^+ 5859 LiAlH_4 LiAlH_4 6061

Das IR-Spektrum von 58 und 59 zeigt die C=O-Banden bei 1738 cm^{-1} und 1670 cm^{-1} .

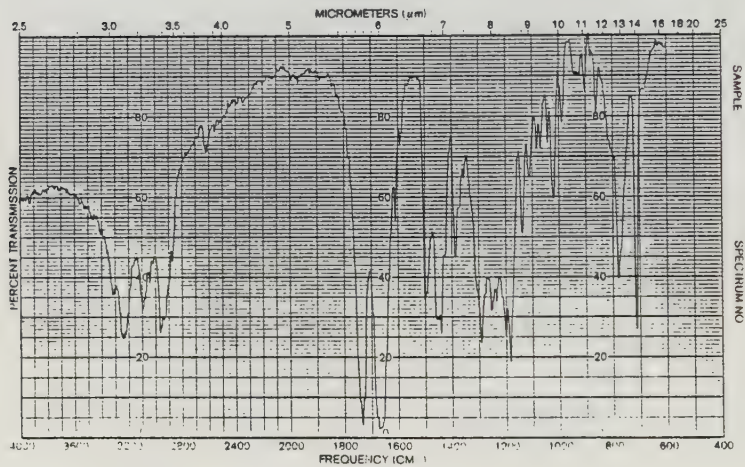


Abb.16: IR-Spektrum von 58 und 59

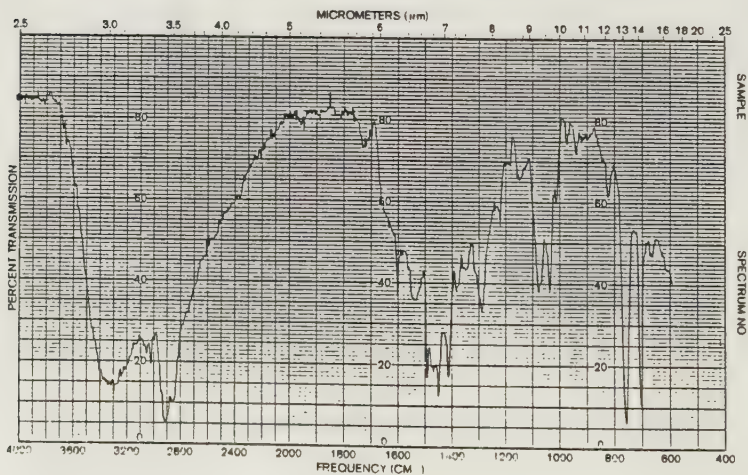


Abb.17: IR-Spektrum von 60 und 61

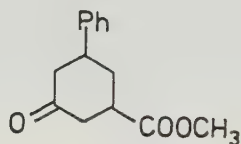
Bei der Reduktion von 58 und 59 mit Lithiumaluminiumhydrid erhielt ich das durch Analysen und Massenspektrum belegte Regioisomerengemisch 60 und 61.

Das IR-Spektrum des Gemisches zeigt die OH-Bande bei 3300 cm^{-1} , die C=O-Banden fehlen.

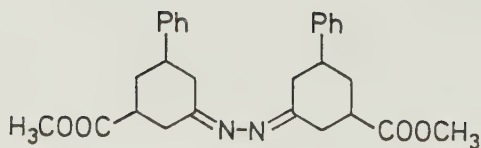
4.2.3 Umsetzung mit Hydrazin

Beim Erhitzen von 48 mit Hydrazinhydrat in Toluol am Wasserabscheider⁶⁷⁾ entstand das Azin 62, das beim Abkühlen in Form farbloser Kristalle ausfiel.

Analysen und Massenspektren passen zur angegebenen Struktur.



48



62

Im IR-Spektrum fehlt die C=O-Bande bei 1710 cm^{-1} , dafür tritt eine C=N-Bande bei 1640 cm^{-1} auf. Die C=O-Bande der Estergruppe liegt bei 1730 cm^{-1} .

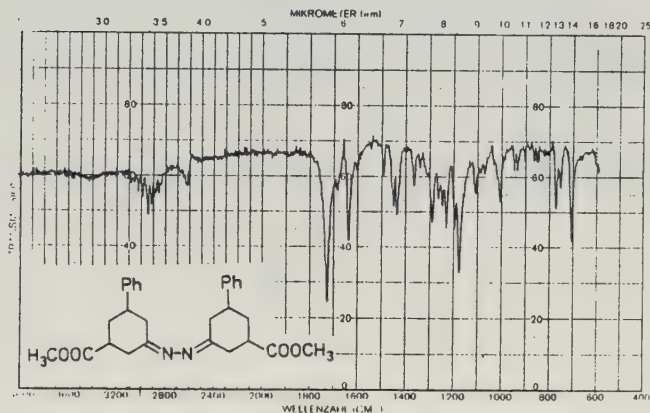
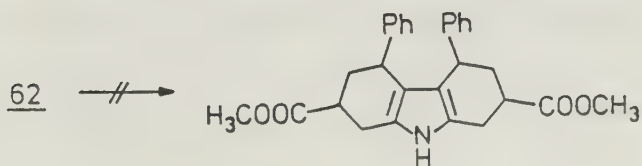
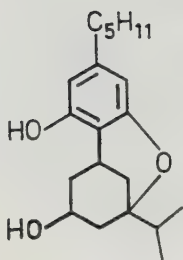
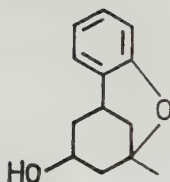


Abb.18: IR-Spektrum von 62

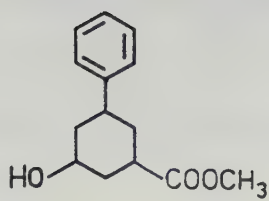
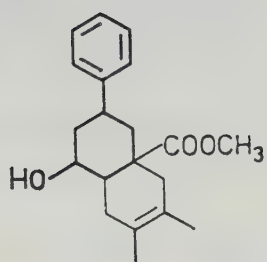
Es gelang nicht, das Octahydrocarbazol 63 durch Erhitzen von 62 mit p-Toluolsulfonsäure in Toluol herzustellen ⁽⁶⁸⁾.



63

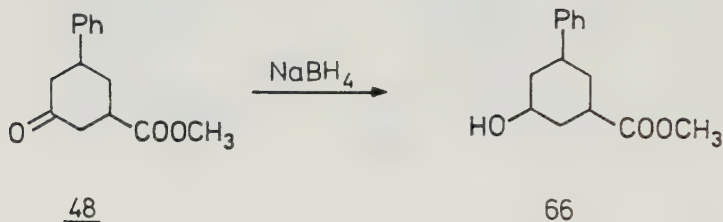
5. Synthese von Phenylcyclohexanolen6465

Das Isocannabinoid 64 mit axial angeordneter OH-Gruppe in 4-Position ist in Ratten bereits in Dosen kleiner 10 mg/kg stark ZNS-wirksam⁶⁹⁾. Bei dem von Gmeiner⁶⁵⁾ synthetisierten 2,6-Methano-1-benzoxocin-4-ol 65 beobachtete man nach i.p.Applikation an Mäusen eine Dämpfung der Motilität und eine Ataxie. Deshalb sollte auch das Phenylcyclohexanol 66 und das carbocyclisch anellierte Cyclohexanol 69 hergestellt und auf ZNS-Wirkungen untersucht werden.

6669

5.1 Synthese von 3-Hydroxy-5-phenylcyclohexan-1-carbonsäuremethylester (66)

Beim Umsetzen von 48 mit Natriumborhydrid⁷⁰⁾ bildete sich der Alkohol 66.



Im IR-Spektrum sieht man die OH-Valenzschwingung bei 3400 cm^{-1} . Die C=O-Bande des Esters kommt bei 1730 cm^{-1} .

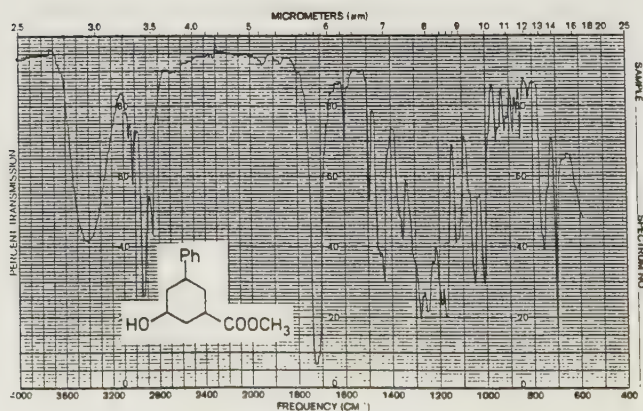


Abb.19: IR-Spektrum von 66

Im ^1H -NMR-Spektrum erkennt man ein Singulett bei 1.82 ppm, das nach D_2O -Zugabe verschwindet (OH).

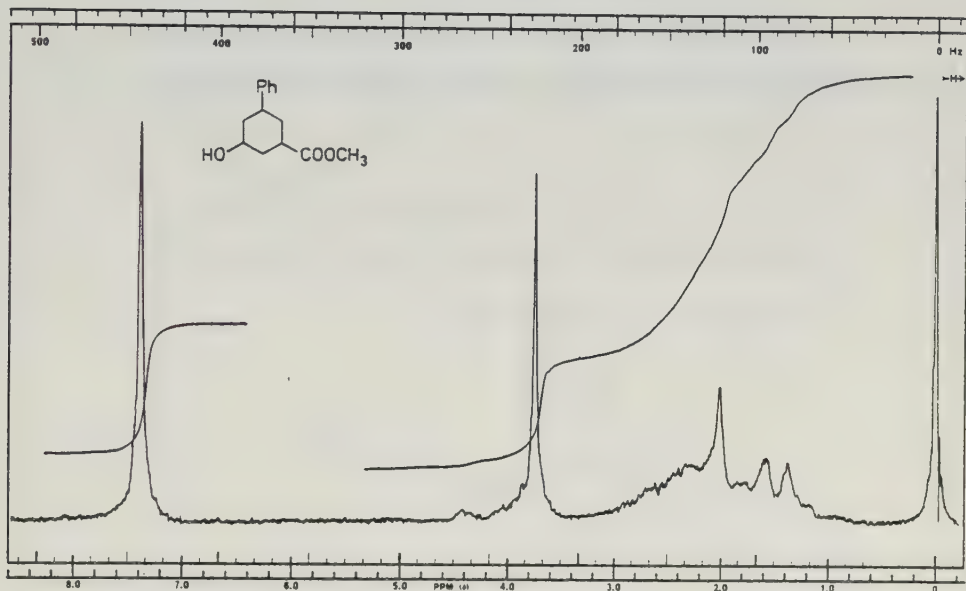


Abb.20: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 66

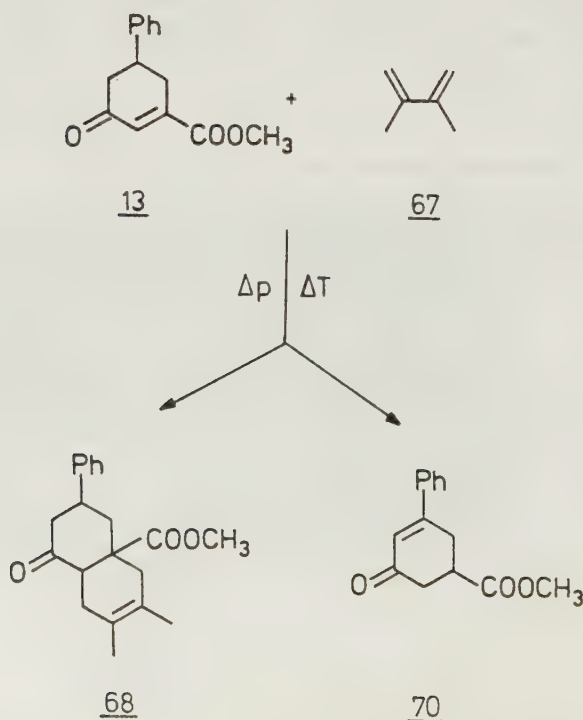
Das Massenspektrum zeigt neben dem Molekülpeak bei $m/e=234$ die Abspaltung von H_2O mit einem Peak bei $m/e=216$.

5.2 Synthese von Bicyclo[4,4,0]decen-Derivaten

5.2.1 Umsetzung von 13 mit 2,3-Dimethylbutadien (67)⁷¹⁾

Beim Erhitzen des Enons 13 mit 2,3-Dimethylbutadien (67) im Druckgefäß erhielt ich zwei Reaktionsprodukte - 68 und 70. Das Mengenverhältnis dieser beiden Produkte hängt von der Konzentration der Ausgangssubstanzen und von der Reaktionstemperatur ab.

Analysen und Spektren zufolge ist 68 durch eine [4+2]-Cycloaddition gebildet worden, 70 durch Verschiebung der Doppelbindung.



Im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 68 erkennt man die beiden CH_3 -Gruppen an einem Singulett bei 1.63 ppm, die Methylesterprotonen und die fünf Phenylprotonen an jeweils einem Singulett bei 3.68 ppm bzw. 7.23 ppm.

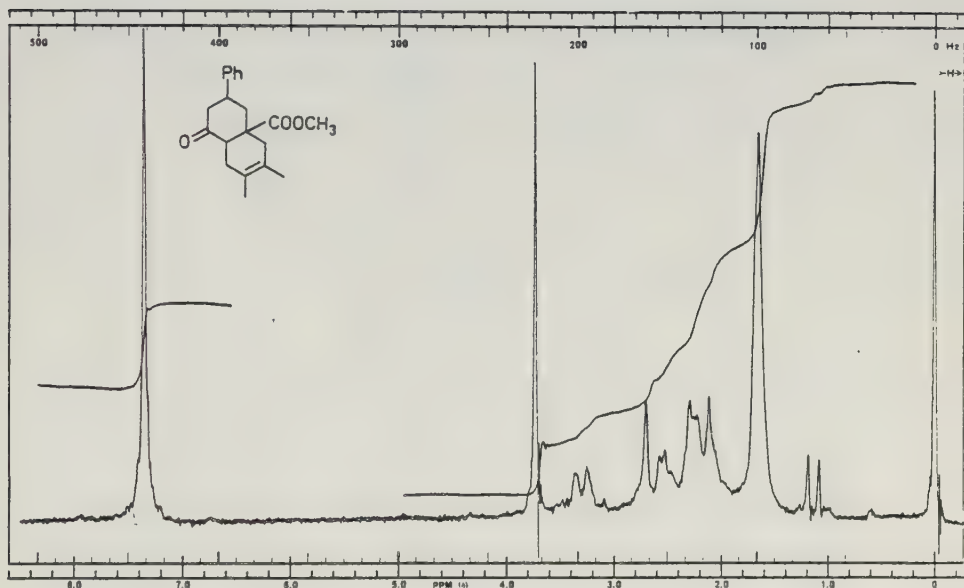
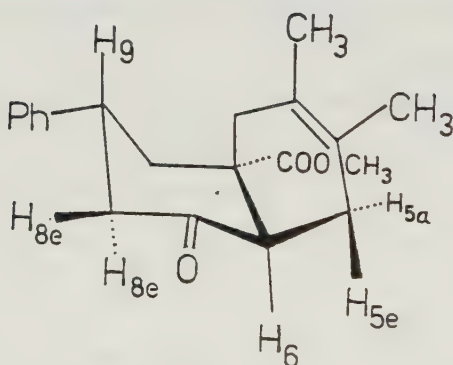


Abb.21: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 68

Im Massenspektrum erscheint der Molekülpeak bei $m/e=312$.

Im Dünnschichtchromatogramm (n-Hexan:Ethylacetat = 7:3) erkennt man drei Flecken, die übereinander liegen. Durch Flash-Chromatographie läßt sich mit demselben Laufmittel die im oberen Fleck auftretende Substanz auftrennen.

Das 360 MHz ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) belegt folgende räumliche Struktur:



Der Cyclohexanonring besitzt Sesselform, der Cyclohexenring eine etwas eingeebnete Sesselform. Benzolkern und Ester sind äquatorial angeordnet, die Ringe sind cis-verknüpft. Dies wird durch die Kopplungskonstante $J_{5,6}$ bewiesen, die 6.7 Hz beträgt und für eine axial-äquatoriale Anordnung dieser Protonen spricht. Bei einer axialen Stellung des Esters und einer äquatorial-äquatorialen Ringverknüpfung wären H_5 und H_6 axial angeordnet, was

eine Kopplungskonstante von 13 Hz zur Folge hätte.

Auch bei einer axialen Stellung des Esters und einer axial-äquatorialen Ringverknüpfung wäre eine Kopplungskonstante von ungefähr 13 Hz zu erwarten.

Proton	Chem. Verschiebung [ppm]	Signalmulti- plizität
2a	2.27	d
2e	2.46	d
5a	2.10	d
5e	2.54	d
6	3.18	d
8a	2.17	dd
8e	2.52	dd
9	3.24	m
10a/10e	2.01	dd

Tab.4: ^1H -NMR-Daten (CDCl_3) und Zuordnungen von 68

Durch Reduktion von 68 mit Natriumborhydrid⁷⁰⁾ entstand 69, was im IR-Spektrum durch eine OH-Bande zwischen 3600 cm^{-1} und 3400 cm^{-1} belegt wird.

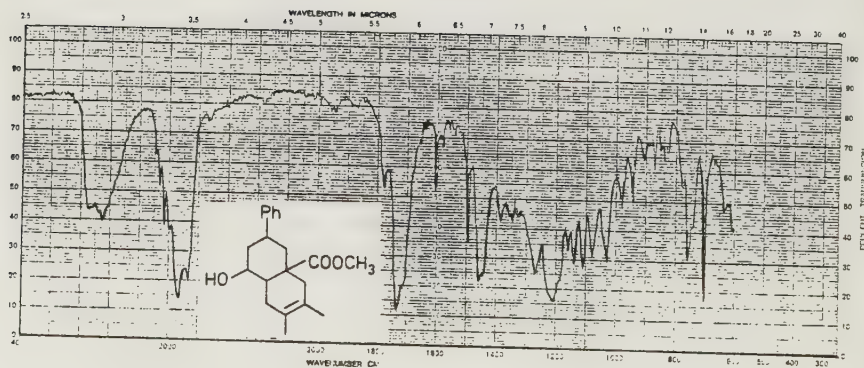
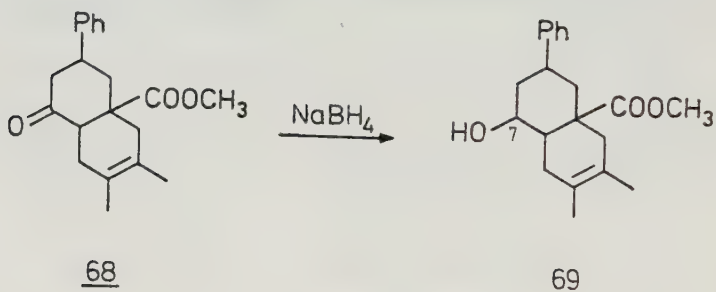


Abb.22: IR-Spektrum von 69

Im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) taucht das Signal des C7-Protons bei 4.2 ppm auf und das des OH-Protons bei 2.27 ppm (H/D-Austausch)

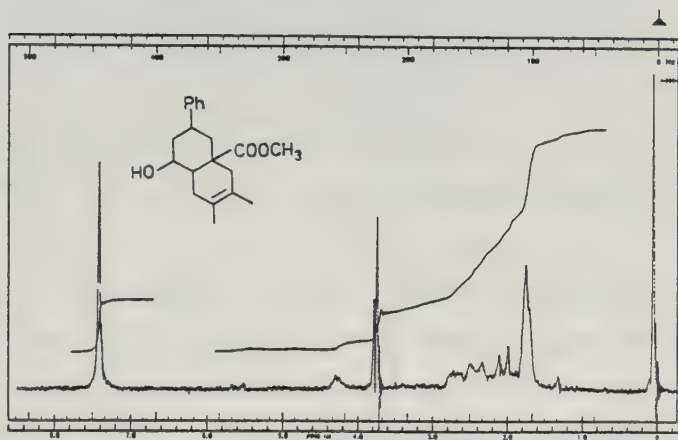
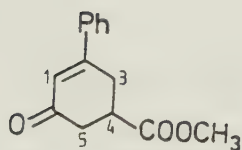
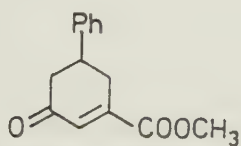


Abb. 23: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 69

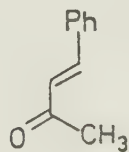
Das IR-Spektrum von 70 zeigt die C=O-Banden einer gesättigten und einer ungesättigten Carbonylgruppierung bei 1735 cm^{-1} bzw. 1665 cm^{-1} .



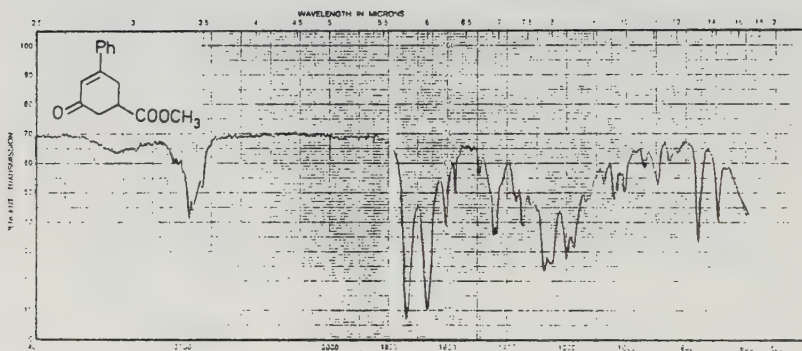
70



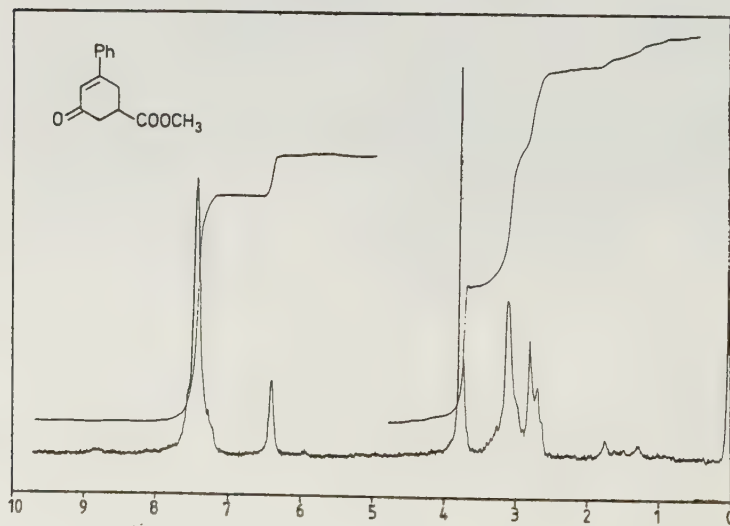
13



72

Abb.24: IR-Spektrum von 70

Im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 70 erscheint ein Singulett bei 6.50 ppm für das C1-Proton. Die Protonen C3a, C3b, C4, C5a und C5b ergeben ein Multi-plett zwischen 3.60 ppm und 2.50 ppm.

Abb.25: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 70

Auch das UV-Spektrum der Verbindung 70 spricht für die angegebene Formel. Während das Enon 13 ein Absorptionsmaximum bei 248 nm zeigt, liegt das Maximum im Spektrum von 70 bei 271 nm. Das vergleichbar strukturierte Benzylidenaceton (72) zeigt ein Maximum bei 267 nm.

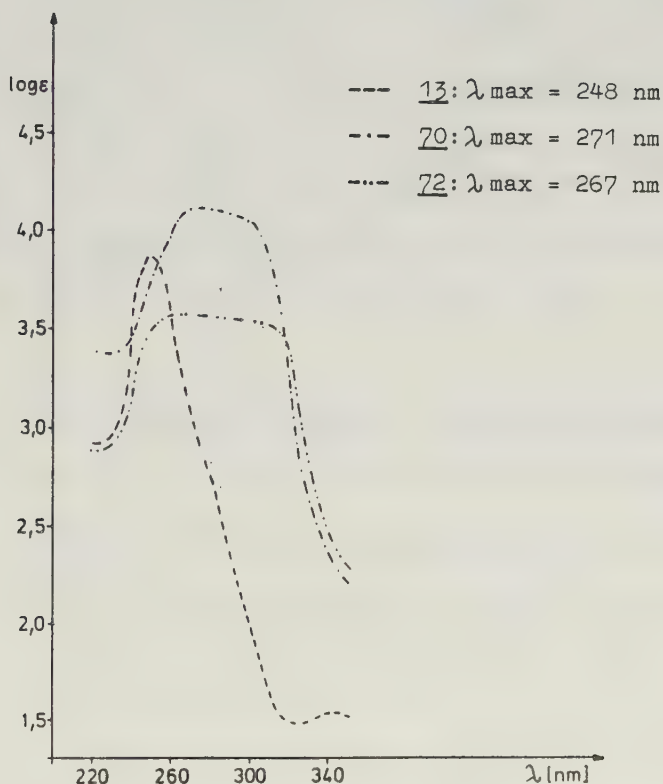
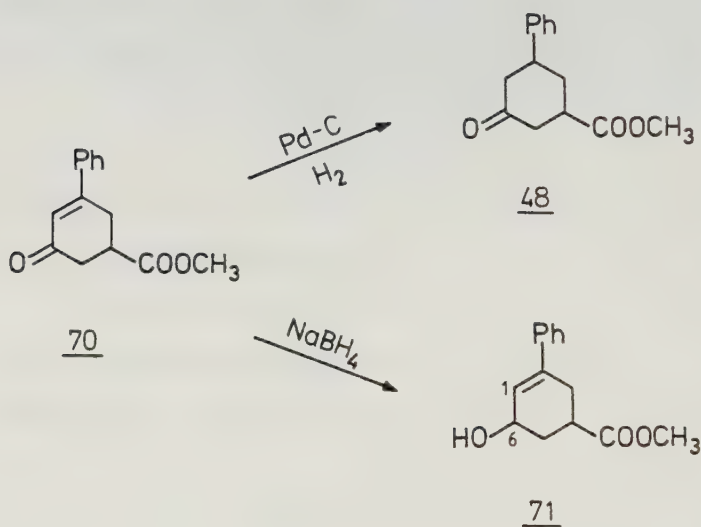


Abb.26: UV-Spektrum (CHCl_3) von 13, 70 und 72

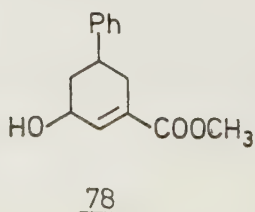
Beim Hydrieren von 70 mit Pd-C als Katalysator⁶¹⁾ erhielt ich den in Abschnitt 4.1 beschriebenen Cyclohexanoncarbonsäureester 48.



Mit Natriumborhydrid ließ sich 70 zum Alkohol 71 reduzieren⁷⁰⁾.

Gut zu erkennen ist im IR-Spektrum von 71 eine OH-Bande bei 3400 cm⁻¹ sowie eine Esterbande bei 1745 cm⁻¹. Die C=C-Gruppe absorbiert bei 1650 cm⁻¹.

Im Gegensatz dazu erscheint die Esterbande im Spektrum von 78 bei 1710 cm⁻¹.



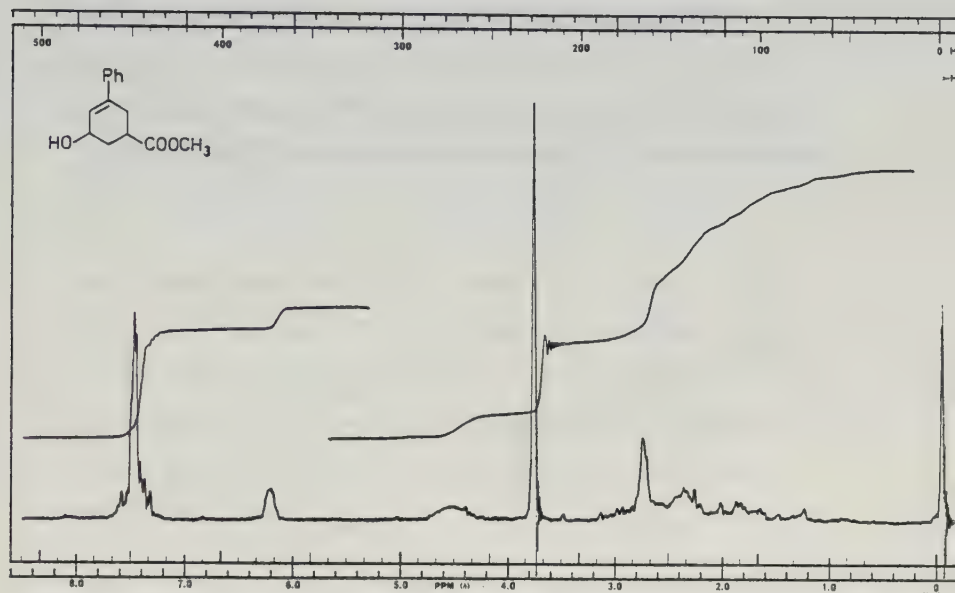


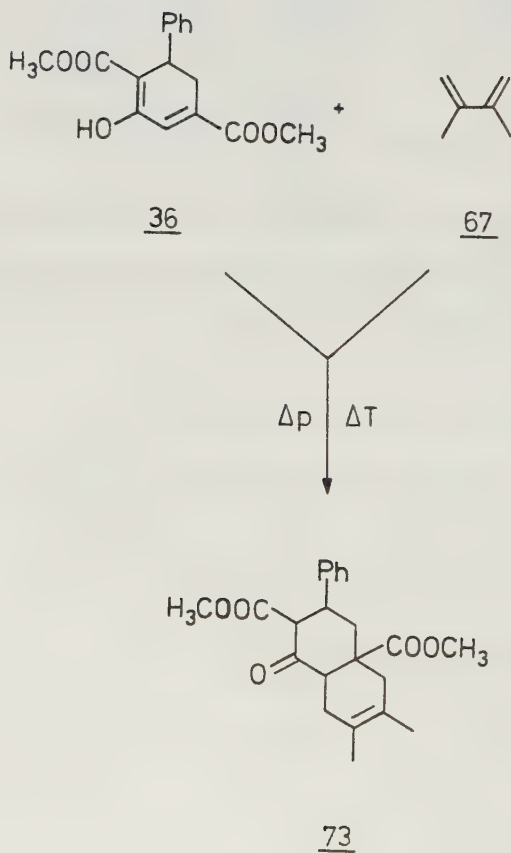
Abb.27: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 71

Im ^1H -NMR-Spektrum von 71 ist das C1-Proton als Singulett bei 6.20 ppm zu erkennen, das C6-Proton erscheint als verbreitertes Signal bei 4.53 ppm und die OH-Gruppe tritt bei 2.40 ppm auf (H/D-Austausch).

Bei der Verbindung 78 hingegen erkennt man das Vinylproton bei 6.12 ppm.

5.2.2 Umsetzung von 36 mit 2,3-Dimethylbutadien (67)⁷¹⁾

Beim Erhitzen des Gemisches der Tautomeren 36 im Druckgefäß mit 2,3-Dimethylbutadien (67) entstand das Cycloadditionsprodukt 73.



Im Massenspektrum erscheint der Molekülpeak bei $m/e=370$, die Peaks bei $m/e=338$ und $m/e=311$ zeigen die Abspaltung der Fragmente CH_3OH bzw. COOCH_3 an. Eine Retro-Diels-Alder-Reaktion ist im Massenspektrum nicht ersichtlich.

Das ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) beweist mit einem Singulett bei 1.65 ppm für die sechs Protonen der Butadien-Methylgruppen und mit zwei Singuletts bei 3.78 ppm und 3.65 ppm für die sechs Methylesterprotonen die Beteiligung der beiden Komponenten am Reaktionsprodukt.

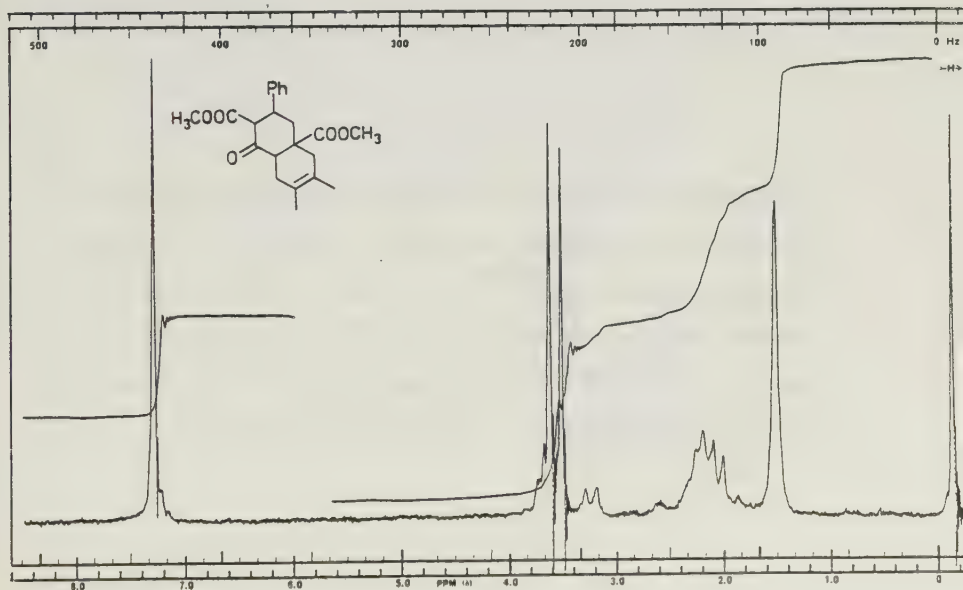
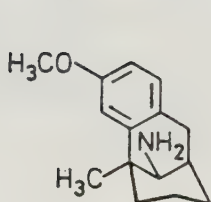


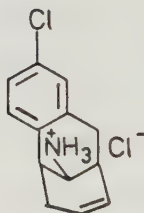
Abb.28: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 23

6. Synthese von 5,6,7,8,9,10-Hexahydro-5,9-methano-
benzocyclooctenderivaten

6.1 Synthese von 5,6,7,8-Tetrahydro-5,9-methano-
benzocycloocten-10-(9H)-on (85)



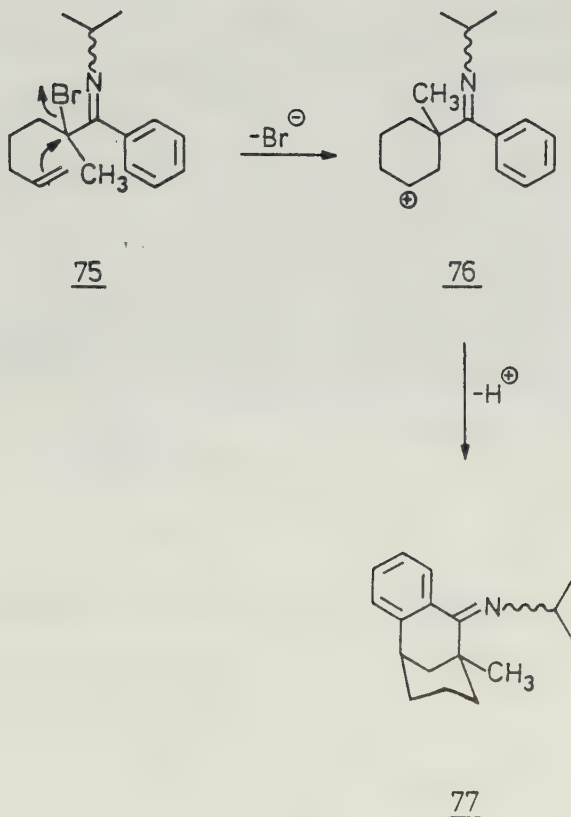
74a



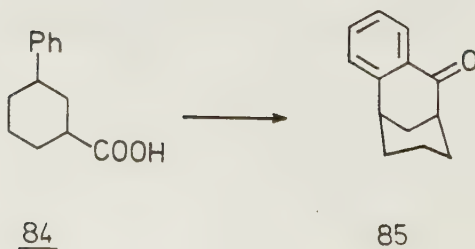
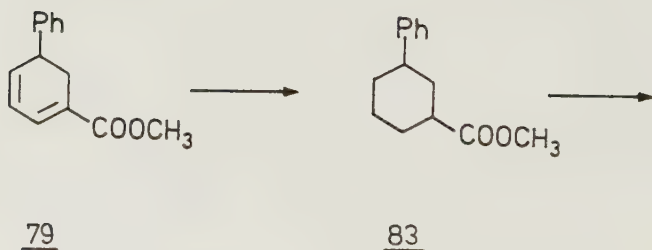
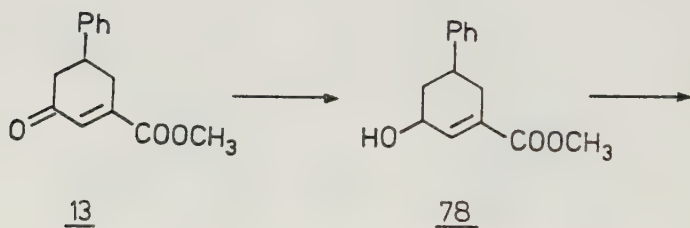
74b

Als Modelle für die Synthese des Carbabenzomorphans 85 diente das analgetisch wirksame 11-Amino-5,9-methanobenzocycloocten 74a⁷²⁻⁷⁴⁾ und das 5,9-Methanobenzocyclooctenylammoniumchlorid 74b⁷⁹⁾. 74b wirkt antidepressiv, indem es die Aufnahme von 5-Hydroxytryptamin in die präsynaptische Nervenendigung hemmt.

J.P. Bégué⁷⁵⁾ erhielt das 5,9-Methanobenzocyclo-octen 77 durch elektrophile Dehalogenierung des Imins 75 mit AlCl_3 , wobei das intermediär gebildete Cyclohexylkation 76 eine intramolekulare Friedel-Crafts-Reaktion durchführte:



Zur Synthese des Carbabenzomorphans 85 wollte ich wie folgt vorgehen: Nach Reduzieren des Ketons 13 zum Alkohol 78 und Dehydratisieren zum Dien 79 sollte zum Cyclohexan 83 hydriert werden. Hydrolyse und Wasserabspaltung (z.B. über Säurechloridbildung und Friedel-Crafts-Reaktion) sollte zu 85 führen.



13 ließ sich, wie vorgesehen, mit Natriumborhydrid reduzieren⁷⁰⁾. Dabei entstand der Alkohol 78.

Das IR-Spektrum paßt mit einer OH-Bande (3400 cm^{-1}), einer C=O-Bande (1710 cm^{-1}) und einer C=C-Bande (1650 cm^{-1}) zur Formel 78.

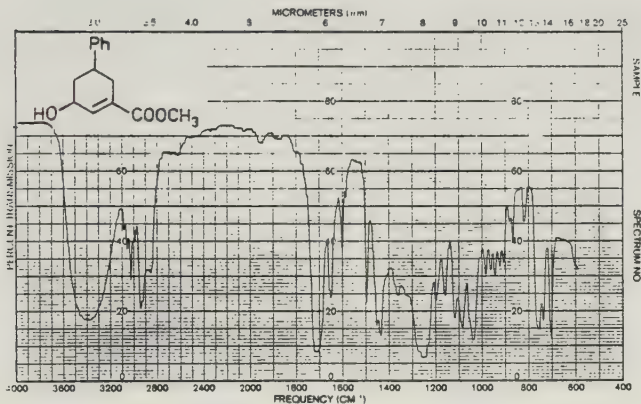
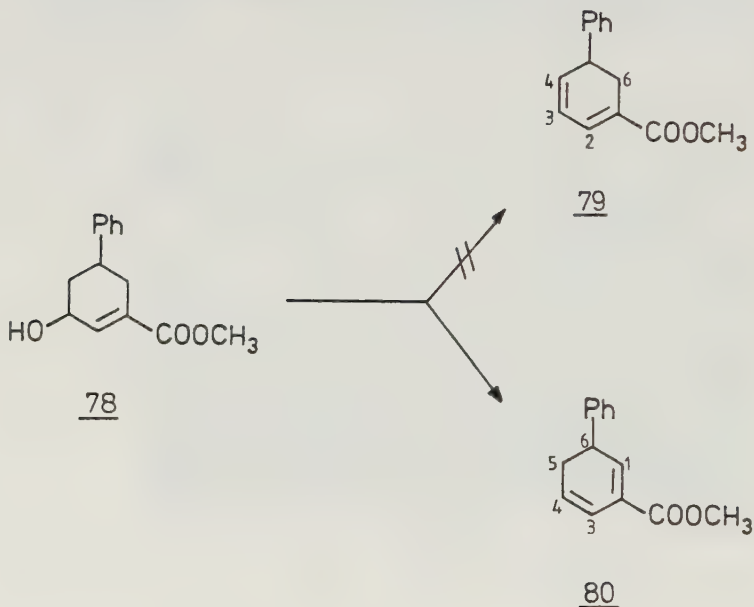


Abb.29: IR-Spektrum von 78

Im Massenspektrum ist neben dem Massenpeak bei $m/e=232$ ein Peak bei $m/e=214$ charakteristisch (Abspaltung von H_2O).

Beim Erhitzen des Alkohols 78 mit p-Toluolsulfonsäure entstand ein Produkt, das Massenspektrum und Elementaranalyse zufolge die erwartete Summenformel besitzt. Dem ^1H -NMR-Spektrum zufolge ist jedoch nicht 79, sondern 80 entstanden.



Das Multiplett bei 7.13 ppm ist dem C4-Proton zuzuordnen, das Dublett bei 6.25 ppm den C1- und C3-Protonen, das Multiplett bei 3.80 ppm dem C6-Proton und das Multiplett zwischen 3.13 ppm und 2.25 ppm den C5a- und C5b-Protonen.

Im Spektrum der Verbindung 79 müßten das C2-, C3- und C4-Proton jeweils als doppeltes Dublett zu erkennen sein, die C6a- und C6b-Signale wären ins tiefere Feld verschoben und müßten bei ca. 3.70 ppm erscheinen.

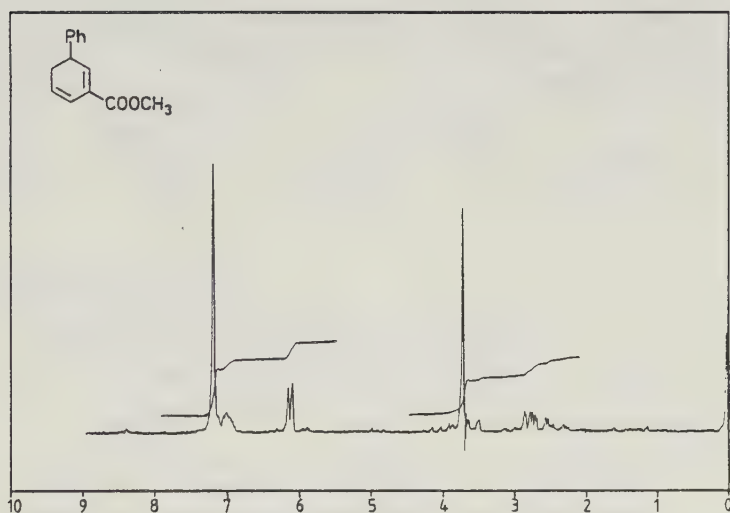
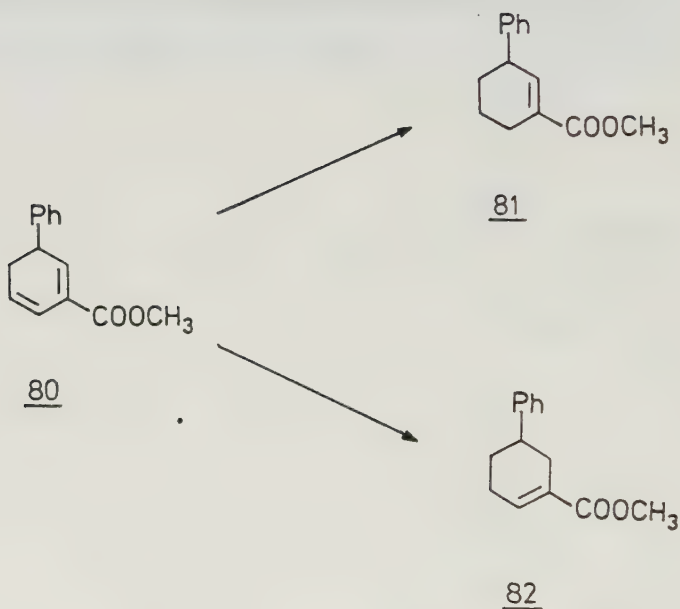


Abb.30: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 80

Beim Hydrieren von 80 mit Pd-C in Tetrahydrofuran⁶⁰⁾ entstand das Cyclohexen 81.

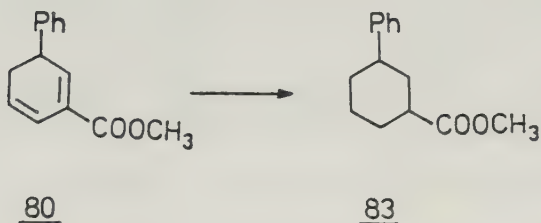


Das IR-Spektrum von 81 zeigt die C=O-Bande eines ungesättigten Esters bei 1720 cm^{-1} und eine C=C-Bande bei 1650 cm^{-1} .

Im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) erscheint das Vinylproton als Doppeldublett bei 7.10 ppm und das Phenylproton als Multipllett bei 3.80 ppm. Die chemische

Verschiebung dieses Signals spricht für Struktur 81,
im Spektrum von 82 sollte dieses Proton mit einem
Signal bei ca. 3.10 ppm erscheinen.

Substanz 80 ließ sich mit Pt-C in Methanol zum
Cyclohexanderivat 83 hydrieren.



Im IR-Spektrum erscheint die C=O-Bande jetzt bei
1740 cm^{-1} und im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) entspricht
das Singulett bei 7.33 ppm den fünf aromatischen Pro-
tonen. Die beiden Singulett bei 3.76 ppm und 3.70 ppm
lassen sich den drei Protonen des Methylesters zu-
ordnen und das Multiplett zwischen 3.40 ppm und
1.00 ppm den zehn Protonen des Cyclohexanringes.

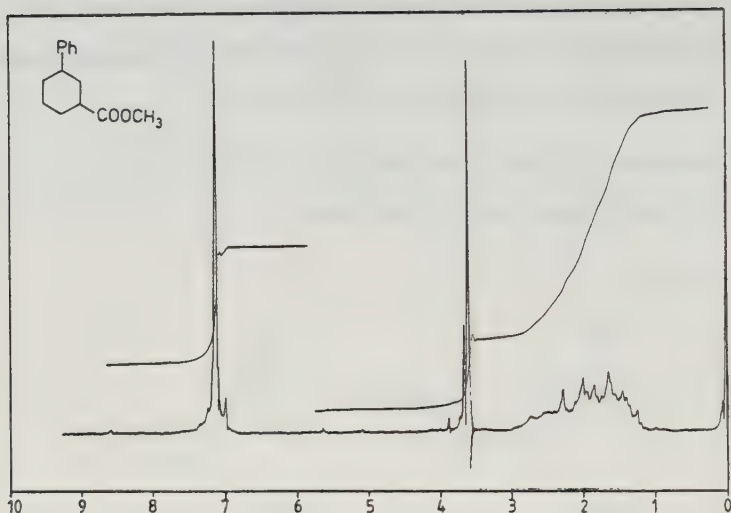
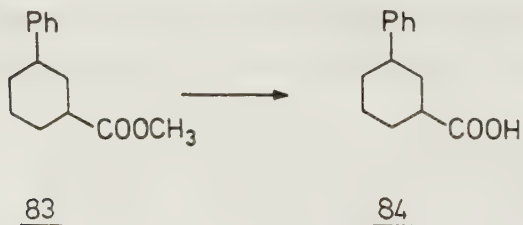


Abb.31: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 83

Beim Erhitzen von 83 mit NaOH in Dioxan entstand das Salz der Carbonsäure 84, die sich nach dem Ansäuern als kristalline, farblose Verbindung isolieren ließ⁷⁶⁾.



Das IR-Spektrum enthält eine sehr breite OH-Bande zwischen 3600 cm^{-1} und 2300 cm^{-1} und eine C=O-Bande bei 1700 cm^{-1} .

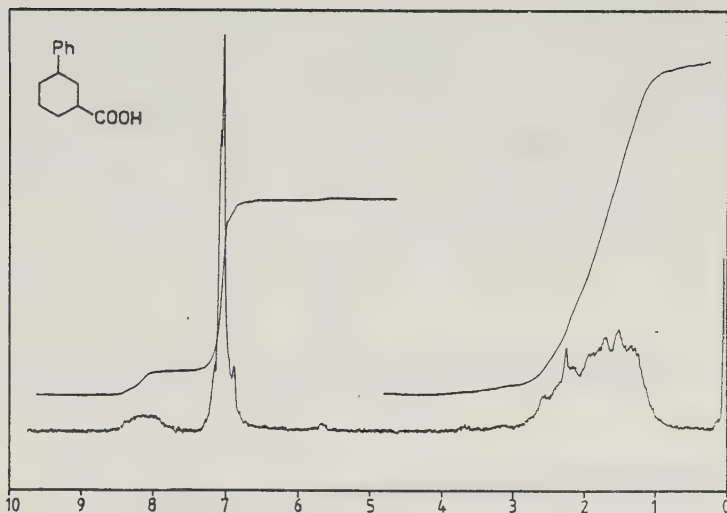
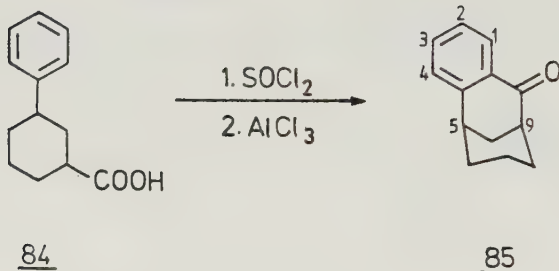


Abb.32: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von **84**

Im ^1H -NMR-Spektrum ist das verbreiterte Signal zwischen 8.70 ppm und 7.80 ppm dem Proton der Carbonsäure zuzuordnen (H/D-Austausch), die Singulettts bei 7.25 ppm , 7.17 ppm , 7.15 ppm und 6.98 ppm (Hinweis auf Diastereomere) den fünf aromatischen Protonen und das Multiplett zwischen 3.00 ppm und 0.66 ppm den zehn Protonen des Cyclohexanrings.

Beim Umsetzen von 84 mit Thionylchlorid und anschließend mit Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff⁷⁷⁻⁷⁸⁾ erhielt ich ein farbloses Öl in 27 proz. Ausbeute, dessen Elementaranalyse und Massenspektrum zum Keton 85 passen.



Das IR-Spektrum enthält eine C=O-Bande bei 1680 cm^{-1} .

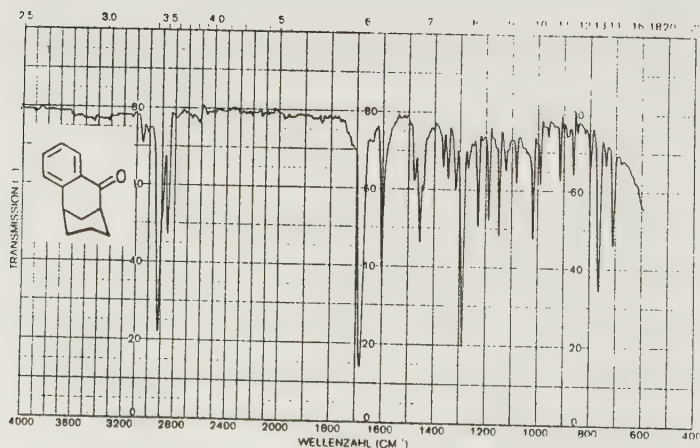


Abb.33: IR-Spektrum von 85

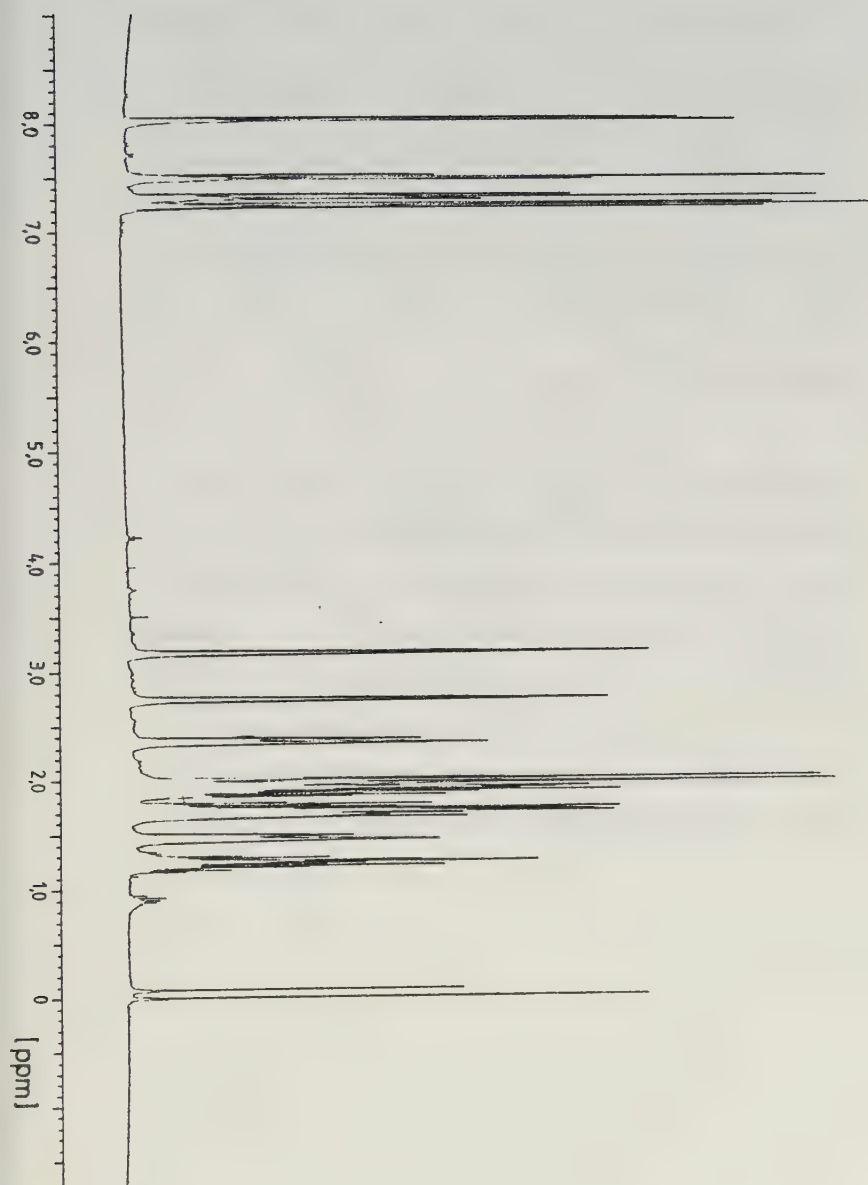
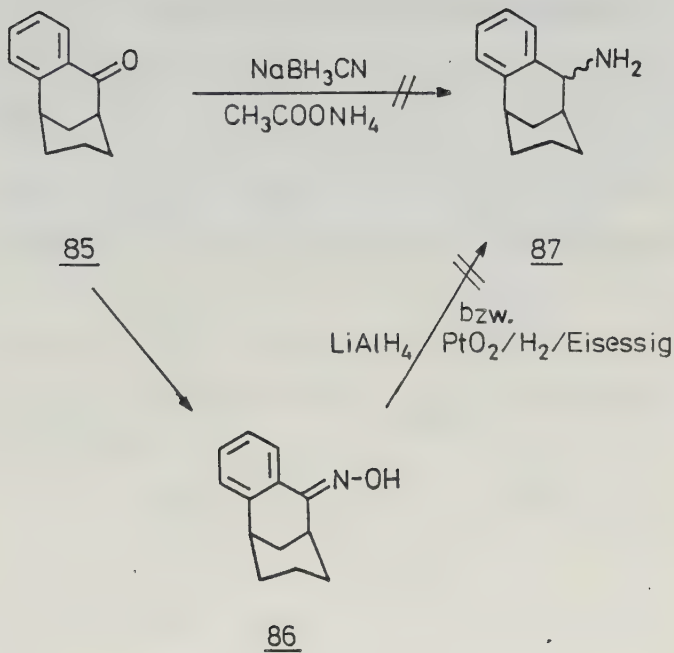


Abb. 34: ^1H -NMR-Spektrum (360 MHz, CDCl_3) von 85

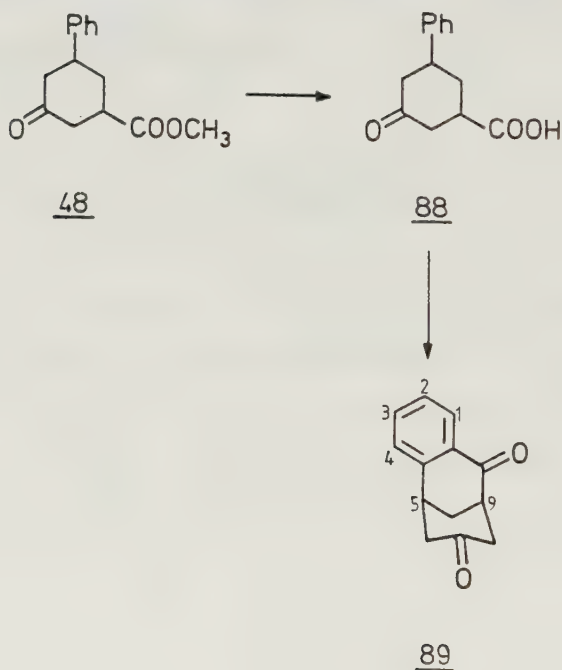
Im ^1H -NMR-Spektrum (360 MHz, CDCl_3) ist das Dublett bei 8.05 ppm dem C1-Proton zuzuordnen, das Triplet bei 7.50 ppm dem C3-Proton, das Triplet bei 7.33 ppm dem C2-Proton, das Dublett bei 7.24 ppm dem C4-Proton, das Singulett bei 2.75 ppm dem C9-Proton. Zum Multiplett zwischen 2.40 ppm und 1.10 ppm gehören die übrigen acht aliphatischen Protonen.

Es gelang mir nicht, das Keton 85 durch reduktive Aminierung mit Natriumcyanoborhydrid und Ammoniumacetat in das entsprechende Amin 87 überzuführen⁶⁴⁾. Ich stellte deshalb das Oxim 86 her⁸⁰⁾ und versuchte anschließend mit Lithiumaluminiumhydrid zu reduzieren⁷³⁾ bzw. mit PtO_2 in Eisessig zu hydrieren⁸¹⁾. Beide Versuche, auf diesem Weg das Amin 87 zu erhalten, schlugen ebenfalls fehl.



6.2 Synthese von 5,8-Dihydro-5,9-methanobenzo-
cycloocten-7,10-(6H,9H)-dion (89)

Zur Synthese des Carbabenzomorphanthions 89⁸²⁾ war geplant, den Cyclohexancarbonsäureester 48 zu verseifen und, wie bei der Synthese von 85 durch aromatische Substitution in das Keton 89 zu überführen.



Die Verseifung von 48 mit NaOH in Dioxan⁷⁶⁾ gelang ohne Schwierigkeiten; anschließendes Ansäuern führte zur Carbonsäure 88.

Massenspektrum, Elementaranalyse und IR-Spektrum (breite COOH-Bande zwischen 3400 cm^{-1} und 2400 cm^{-1} und eine C=O-Bande bei 1710 cm^{-1}) passen zur Formel 88.

Im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) ist das verbreiterte Signal zwischen 9.36 ppm und 8.83 ppm dem Proton der Carbonsäure zuzuordnen, das Singulett bei 7.23 ppm den fünf aromatischen Protonen und das Multiplett zwischen 3.33 ppm und 0.69 ppm den acht aliphatischen Protonen.

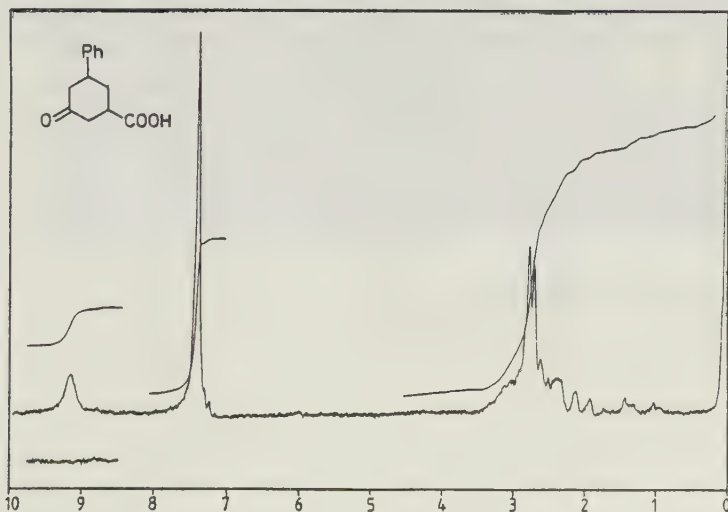


Abb.35: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 88

Beim Erwärmen von 88 mit Polyphosphorsäure⁸²⁻⁸³⁾ entstand ein farbiges Reaktionsgemisch, aus dem sich ein Kondensationsprodukt isolieren ließ, dessen Analysen und Massenspektrum ($M^+ = m/e$ 200) mit Formel 89 übereinstimmen.

Im IR-Spektrum der Verbindung 89 treten zwei C=O-Banden auf (bei 1710 cm^{-1} und 1680 cm^{-1}).

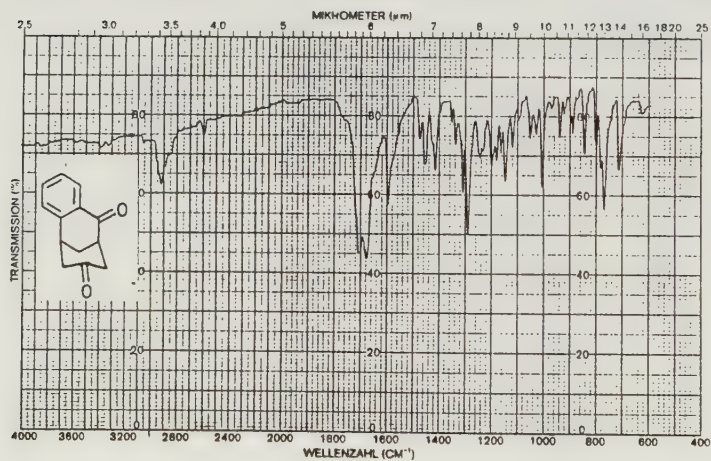


Abb. 36: IR-Spektrum von 89

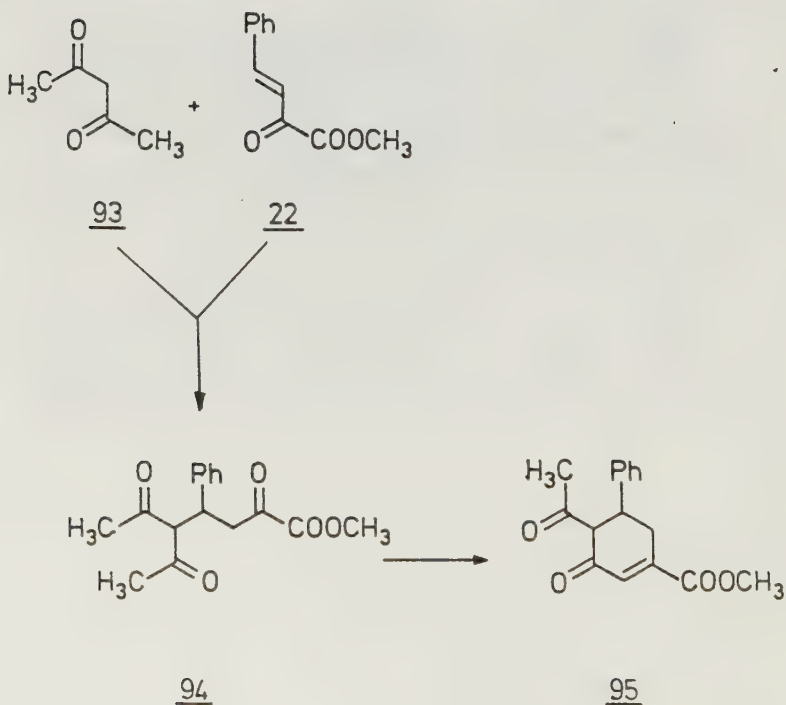
Tab.5: ^1H -NMR-Daten von 89 (360 MHz, CDCl_3):

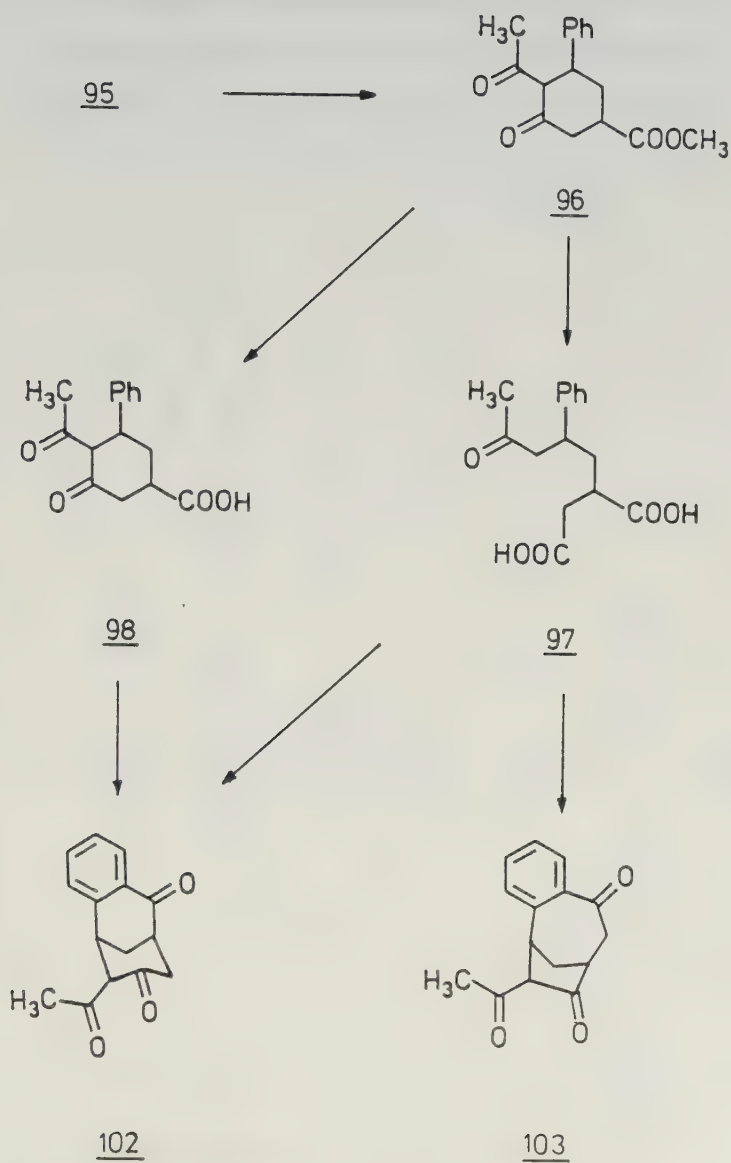
Proton	Signal- multiplizität	$\delta[\text{ppm}]$
C1	dd	8.01
C2	dt	7.35
C3	dt	7.53
C4	d	7.25
C5	s	3.61
C9	m	3.26

Die übrigen aliphatischen Protonen treten als Multi-
plett zwischen 3.00 ppm und 2.35 ppm im Spektrum
auf.

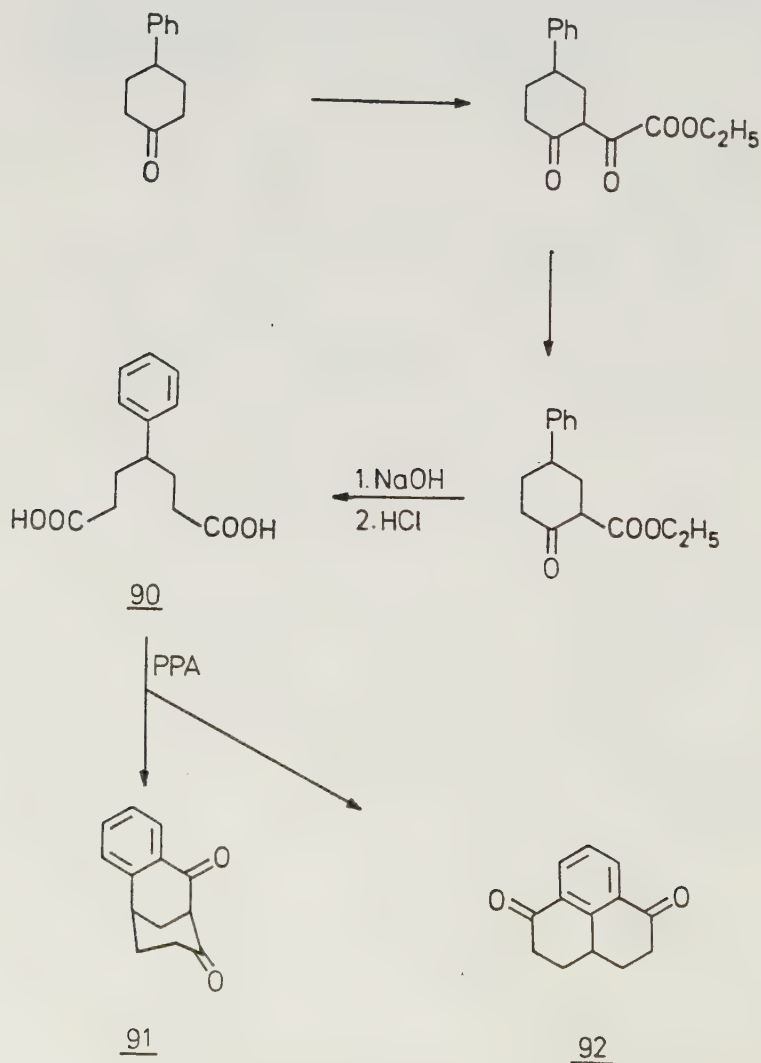
7. Synthese von 6-Acetyl-5,8-dihydro-5,8-methano-
benzocycloocten-7,10-(6H,9H)-dion (103)

Zur Synthese dieser homologen Carbabenzomorphane war folgendes Vorgehen geplant: Einer Mannich-Robinson-Cyclisierung zu 95 sollte eine Hydrierung zu 96 folgen; anschließende Säurespaltung und Kondensation sollte zu 102 oder 103 führen:

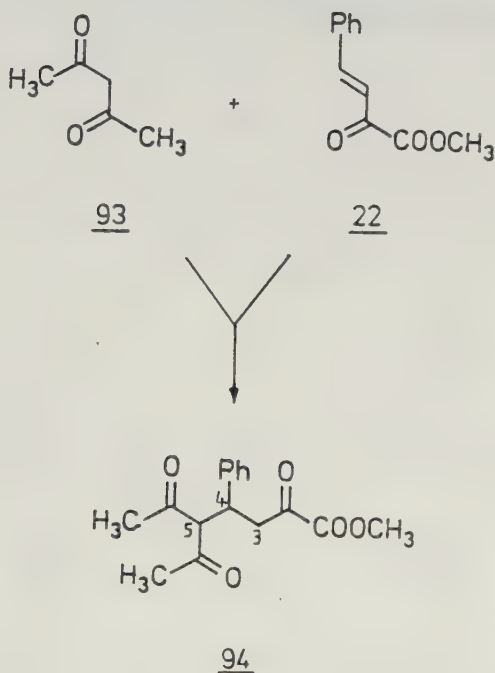




Shiotani, Kometani und Mitsuhashi⁸²⁾ haben auf einen ähnlichen Weg eine Dicarbonsäure 90 (4-Phenylpimelinsäure) zu einem Carbabenzomorphanon 91 umgesetzt, wobei als Nebenprodukt ein Hexahydrophenalendion 92 entstand.



Beim Umsetzen von 22 mit Acetylaceton (93) in Methanol mit einer katalytischen Menge Natrium-methylat⁵⁴⁻⁵⁵) erhielt ich das Michaeladdukt 94 in 43 proz. Ausbeute:



Im IR-Spektrum von 94 sind drei C=O-Banden bei 1750 cm^{-1} , 1725 cm^{-1} und 1690 cm^{-1} zu erkennen, im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) ein Singulett bei

7.27 ppm für fünf aromatische Protonen, ein Multiplett bei 4.20 ppm für die C4- und C5-Protonen, ein Singulett bei 3.80 ppm für die Protonen des Methylesters und ein Multiplett bei 3.20 ppm für die C3a- und C3b-Protonen und schließlich zwei Singulett bei 2.23 ppm und 1.87 ppm für den Acetylacetonteil des Moleküls.

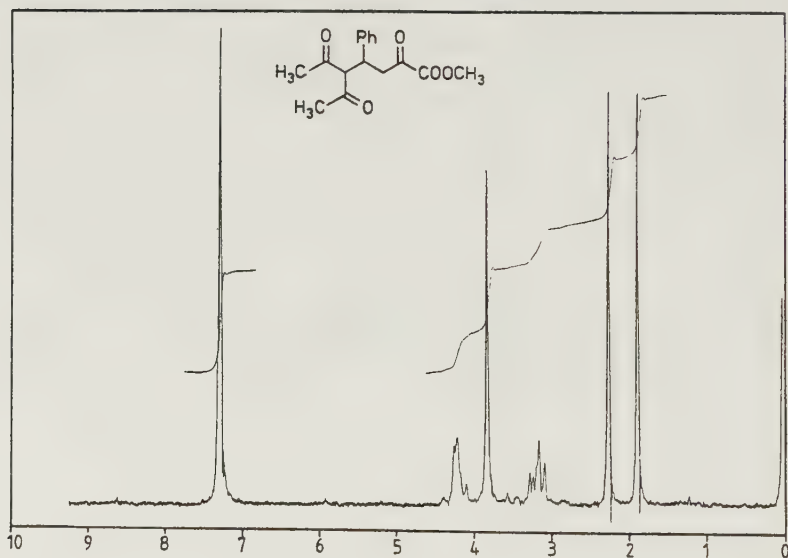
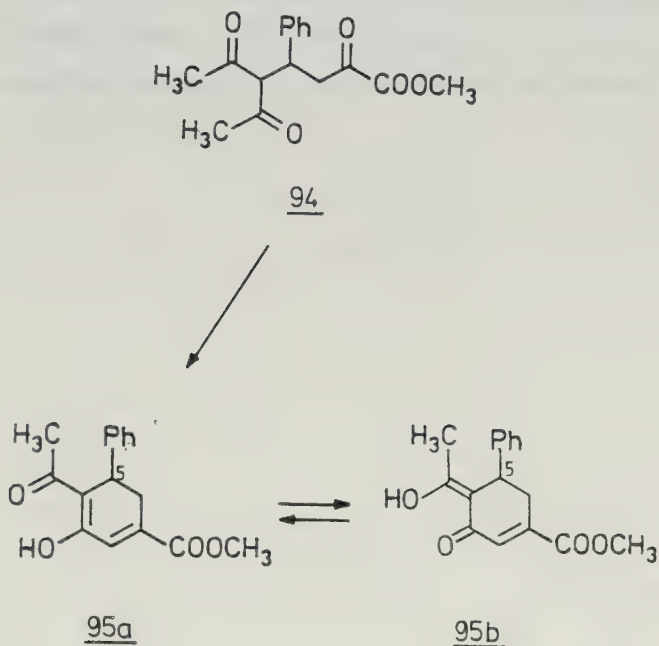


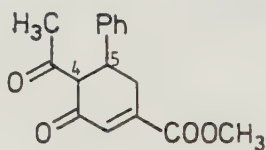
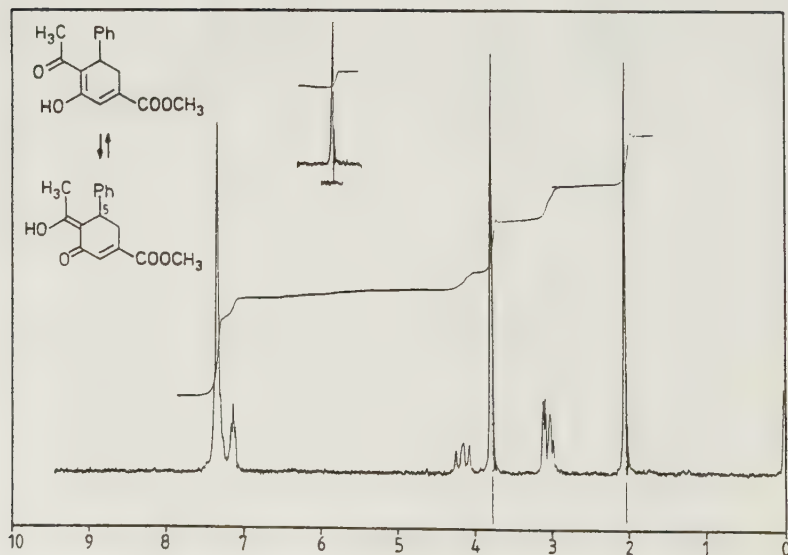
Abb.37: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von **24**

Die Cyclisierung von 94 unter Bildung von 95 gelang beim Erhitzen mit ZnCl_2 in Eisessig⁵⁶⁻⁵⁷):

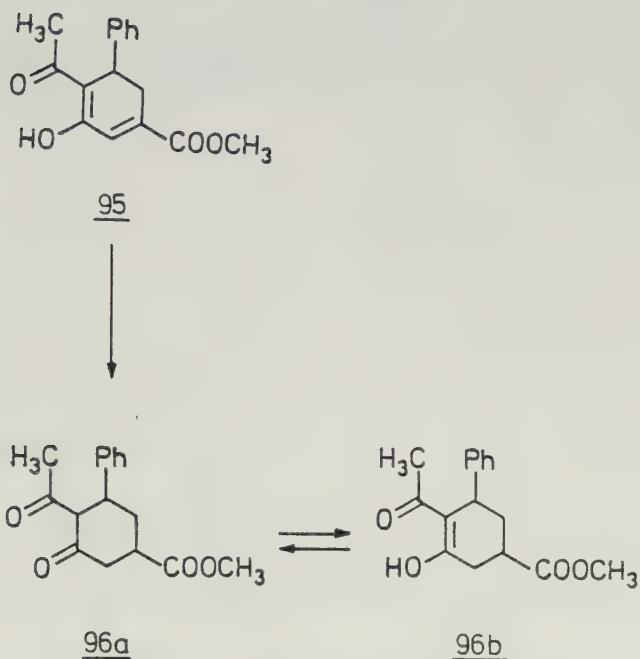


Elementaranalyse, Massenspektrum und IR-Spektrum sprechen für die Verbindung 95. Das ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) spricht mit dem Singulett bei 15.82 ppm für das Vorliegen eines enolischen Protons (H/D-Tausch). Da das C5-Proton von 95a und 95b denselben berech-

neten Wert von 4.4 ppm liefert, ist nicht feststellbar, ob 95a oder 95b vorliegt oder ob beide Strukturen im Gemisch vorliegen. Die Struktur 95c kann nach dem ^1H -NMR-Spektrum ausgeschlossen werden, da eine solche Verbindung die C4- und C5-Protonen bei 4.4 ppm bzw. 3.7 ppm erwarten ließe. Ein entsprechendes Signal für das C5-Proton tritt jedoch nicht auf.

95cAbb.38: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 95

Schließlich gelang auch die Hydrierung von 95 mit Pd-C in Tetrahydrofuran⁶⁰⁾ unter Bildung von 96 ohne besondere Schwierigkeiten:



Es kristallisierte ein Gemisch aus keto- und Enolform, wobei dem ¹H-NMR-Spektrum zufolge die Enolform mit einem Anteil von 83 Prozent überwiegt: Das Singulett bei 16.30 ppm ist dem enolischen Proton zuzuordnen, die Singuletts bei 7.35 ppm und 7.30 ppm den fünf aromatischen Protonen, die Sin-

gulets bei 3.67 ppm und 3.55 ppm den Methylesterprotonen und die Singulets bei 1.89 ppm und 1.73 ppm den drei Protonen der Acetylgruppe.

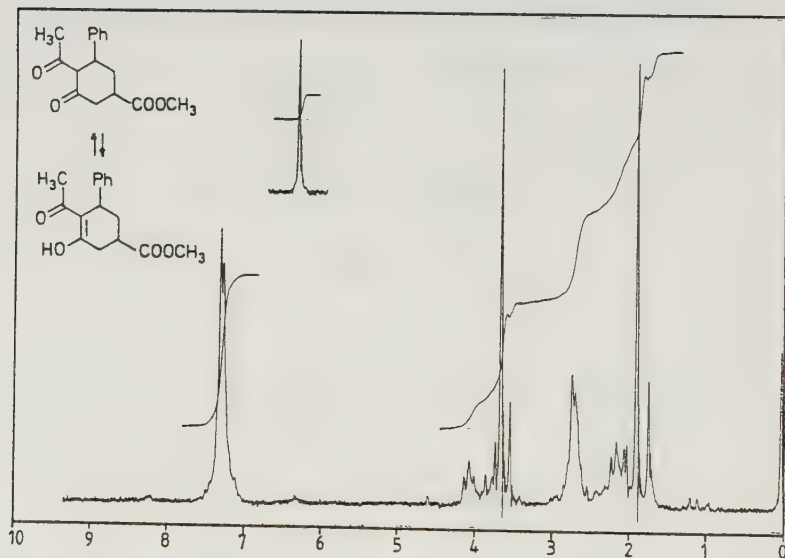
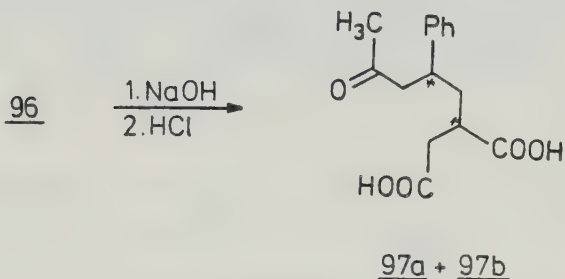


Abb.39: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 96

Wird das Gemisch 96 mit NaOH in Dioxan⁷⁶⁾ hydrolysiert und anschließend mit Salzsäure angesäuert, erhält man 97 (als Diastereomergemisch), das ich

säulenchromatographisch in 97a und 97b trennen konnte.



97a kristallisiert in Wasser und hat einen Schmelzpunkt von 124°C - 125°C .

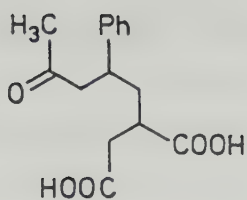
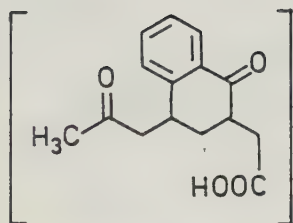
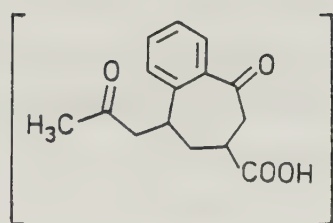
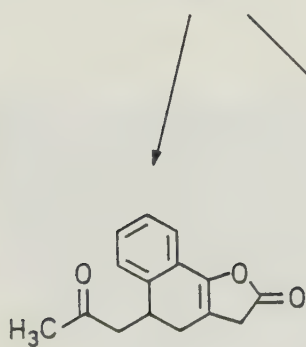
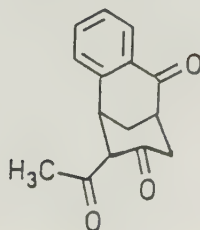
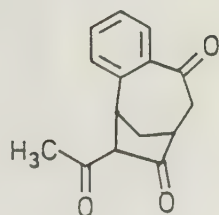
Im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) läßt sich das verbreiterte Singulett bei 9.39 ppm den beiden Carbonsäureprotonen zuordnen (2H, H/D-Tausch), das Singulett bei 7.35 ppm den fünf aromatischen Protonen, das Singulett bei 2.70 ppm den drei Methylprotonen und das Multiplett zwischen 3.83 ppm und 0.67 ppm den restlichen acht aliphatischen Protonen.

97b konnte ich nicht zur Kristallisation bringen.

Im ^1H -NMR-Spektrum von 97b erscheint das verbreiterte Singulett der beiden Carbonsäureprotonen bei 9.75 ppm (H/D-Tausch), das Singulett der fünf aromatischen Protonen bei 7.30 ppm und das Singulett der drei Methylprotonen bei 2.01 ppm.

Beim Umsetzen des Gemischs von 97 mit Polyphosphorsäure⁸²⁻⁸³⁾ erhielt ich eine Verbindung, die der CH-Analyse und dem Massenspektrum gemäß die Summenformel $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$ besitzt. Offensichtlich ist zweimal Wasser abgespalten worden. Im Massenspektrum ist der Molekülpeak bei $m/e=242$ zu erkennen sowie ein Peak bei $m/e=199$, der auf die Abspaltung einer Acetylgruppe hinweist.

IR-Spektrum und ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) schließen Verbindungen mit einer COOH -Gruppe - wie z.B. 99 oder 100 - aus, ferner belegt das ^1H -NMR-Spektrum, daß nur vier aromatische Protonen vorhanden sind. Demnach ist die Bildung der Verbindungen 101, 102 und 103 zu diskutieren.

9799100101102103

Im IR-Spektrum erscheinen zwei kräftige Carbonylbanden bei 1775 cm^{-1} und 1695 cm^{-1} sowie eine schwächere bei 1738 cm^{-1} .

Demnach ist die Struktur 101 auszuschließen, da die C=O-Bande eines β,γ -ungesättigten 5-Ring-Lactons zwischen 1800 cm^{-1} und 1880 cm^{-1} zu erwarten ist und außerdem eine C=O-Gruppe fehlt, die der Bande bei 1695 cm^{-1} zuzuordnen wäre.

Auch die Struktur 102 ist wenig wahrscheinlich, weil keine C=O-Gruppe vorhanden ist, die zur Bande bei 1775 cm^{-1} paßt.

Das IR-Spektrum spricht also für Struktur 103, weil die Phenylketongruppe mit der C=O-Bande bei 1695 cm^{-1} übereinstimmt, die C=O-Bande bei 1738 cm^{-1} dem gesättigten Keton der Acetylgruppe zuzuordnen ist und die C=O-Bande bei 1775 cm^{-1} dem 5-Ring-Keton.

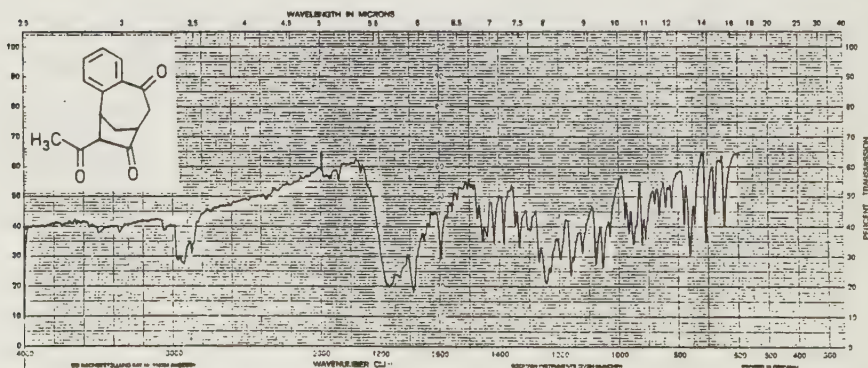
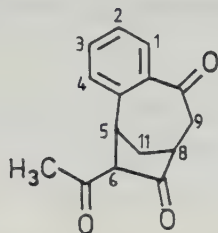


Abb.40: IR-Spektrum von 103

Das ^1H -NMR-Spektrum (360 MHz, CDCl_3) liefert folgende Daten für 103:



103

Tab.6:

Proton	δ [ppm]	Signal- multiplizität
C1	7.97	dd
C2	7.32	dt
C3	7.48	dt
C4	7.21	dd
C5	2.41	d
C6	3.56	d
C8	3.48	dd
C9a	2.35	dd
C9b	2.20	dd
C11a	2.67	dd
C11b	1.95	dd
H ₃ C	1.09 u.	s
	2.11	s

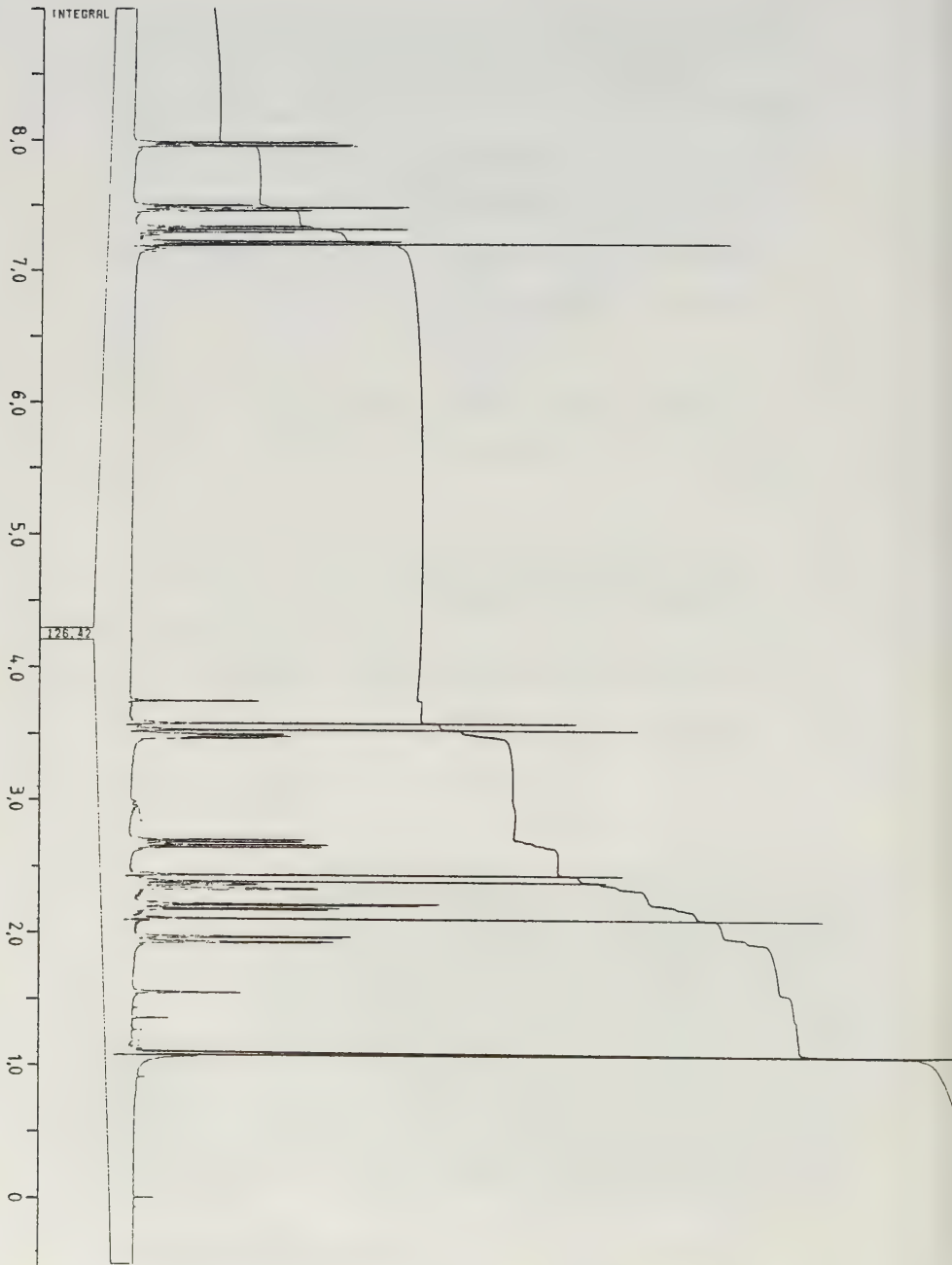
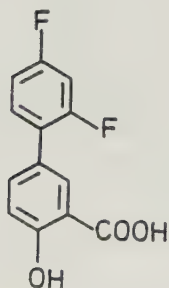


Abb.41: ^1H -NMR-Spektrum (360 MHz, CDCl_3) von 103

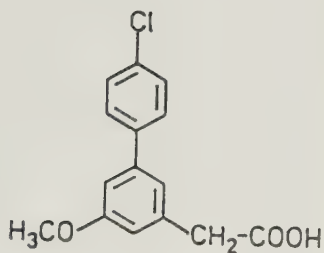
8. Synthese von Biphenylderivaten

8.1 Hydroxybiphenylcarbonsäurederivate

Da sich die Phenylcyclohexencarbonsäureester 13 und 36 in guten Ausbeuten darstellen ließen, versuchte ich, die Verbindungen 13 und 36 zu Phenylsalicylsäurederivaten zu dehydrieren, um sie auf antiphlogistische Wirkung testen zu können. Als Modelle zur Synthese entzündungshemmender und analgetisch wirksamer Biphenylderivate benutzte ich das Salicylsäurederivat Diflunisal (104)⁸⁴⁾ und das Phenylelessigsäurederivat 105⁸⁵⁾.

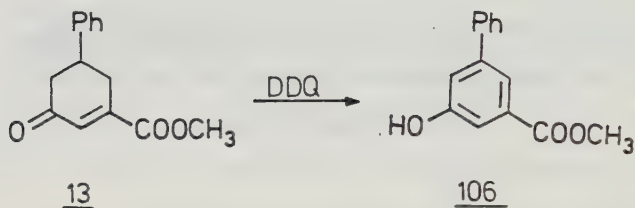


104



105

Beim Erhitzen von 13 mit DDQ in Eisessig⁸⁶⁻⁸⁷⁾ erhielt ich eine Verbindung, der Analysen und Spektren zufolge die Formel 106 zuzuordnen ist.



Im IR-Spektrum von 106 erscheint die OH-Bande bei 3400 cm^{-1} und die C=O-Bande bei 1710 cm^{-1} :

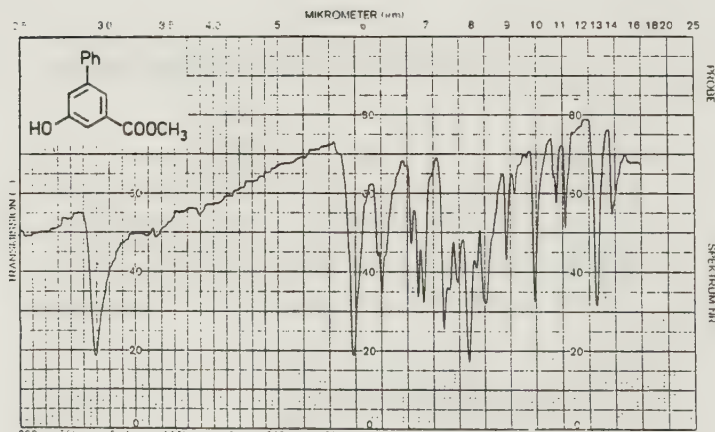


Abb.42: IR-Spektrum von 106

Im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) entspricht das Multiplett zwischen 7.90 ppm und 7.37 ppm den acht aromatischen Protonen, das Singulett bei 6.43 ppm dem OH-Proton (H/D-Tausch) und das Singulett bei 3.97 ppm den Protonen des Methylesters.

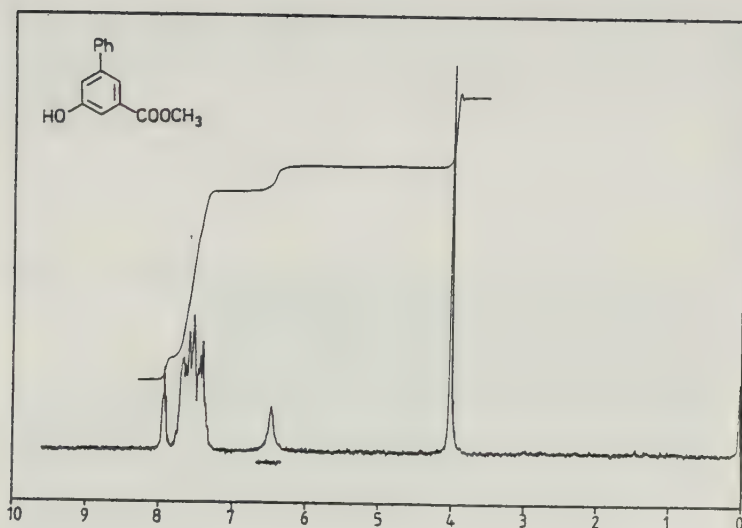


Abb.43: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 106

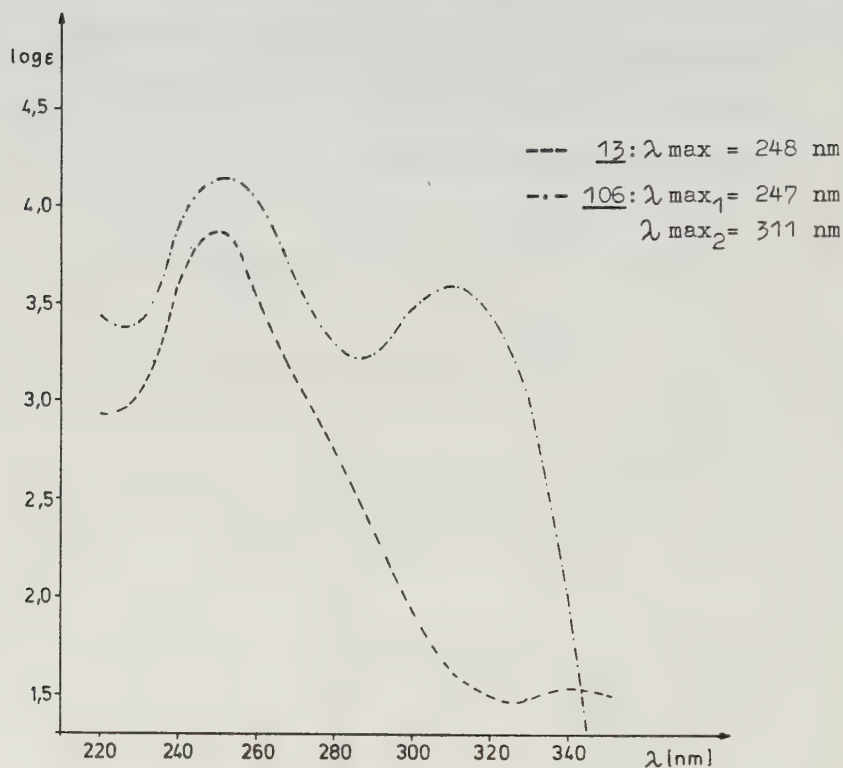
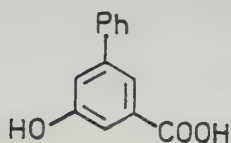


Abb.44: UV-Spektrum (CHCl_3) von 13 und 106

Das UV-Spektrum von 13 weist ein Hauptmaximum bei 248 nm auf. Das Biphenylderivat 106 ist ein stark erweiterter Chromophor und besitzt zwei Absorptionsmaxima, nämlich bei 247 nm und 311 nm.

Bei der Verseifung⁷⁶⁾ von 106 entstand 107.



107

Im IR-Spektrum sieht man die breite COOH-Bande zwischen 3500 cm^{-1} und 2000 cm^{-1} und die C=O-Bande bei 1710 cm^{-1} .

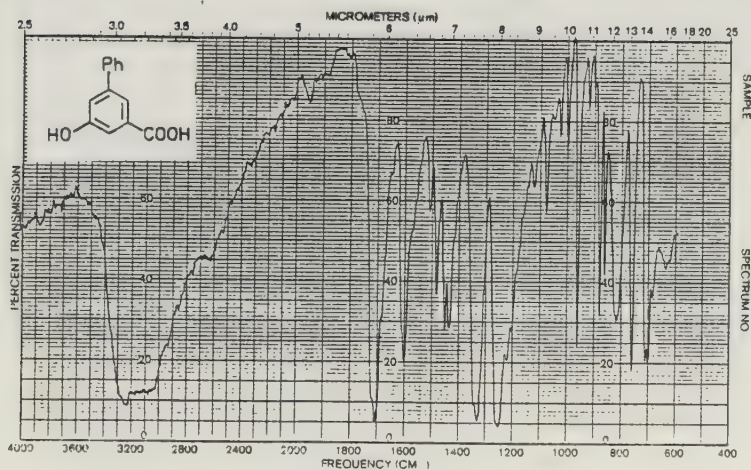
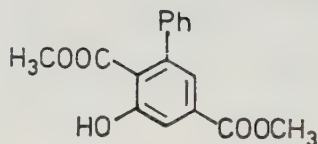
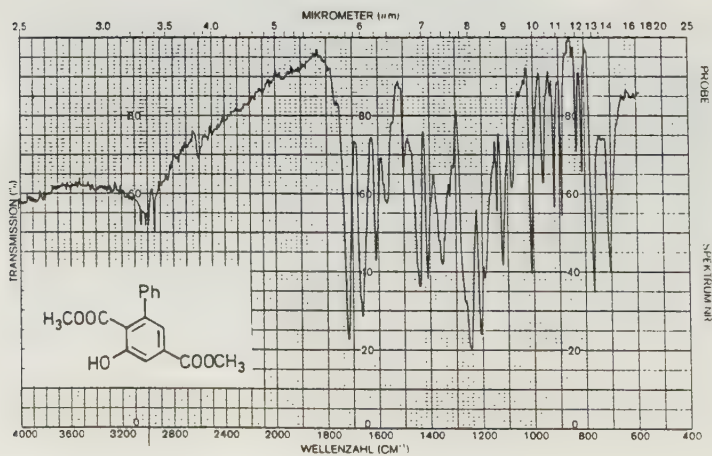


Abb.45: IR-Spektrum von 107

Beim Umsetzen von 36 (Tautomerengemisch) mit DDQ nach gleichem Verfahren⁸⁶⁻⁸⁷⁾ erhielt ich das Biphenylderivat 108.

108

Im IR-Spektrum fallen zwei C=O-Banden bei 1720 cm^{-1} und 1665 cm^{-1} auf.

Abb.46: IR-Spektrum von 108

Im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) sieht man das Multiplett der sieben aromatischen Protonen zwischen 7.72 ppm und 7.40 ppm, die Signale der beiden Methylester bei 3.98 ppm und 3.57 ppm sowie das phenolische Proton (H/D-Tausch) bei 10.49 ppm.

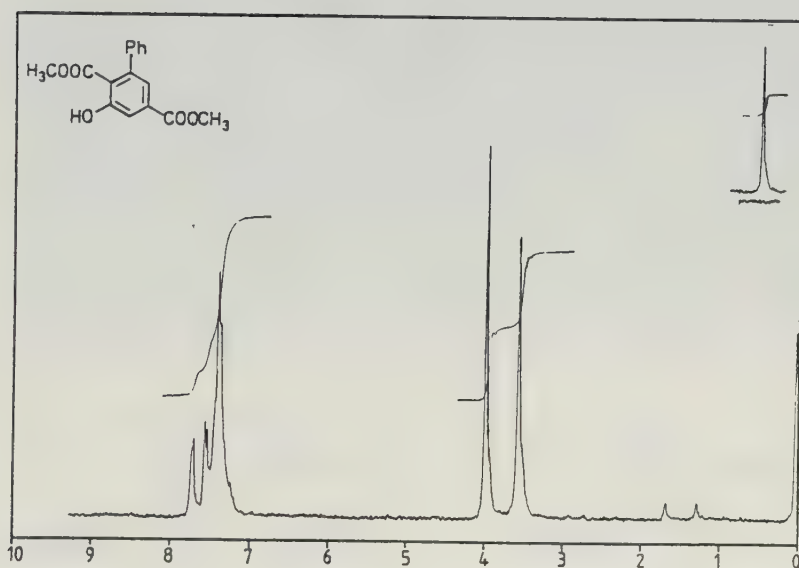
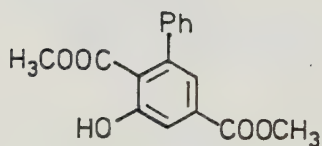
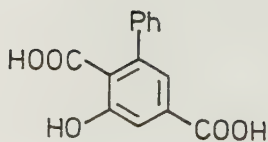
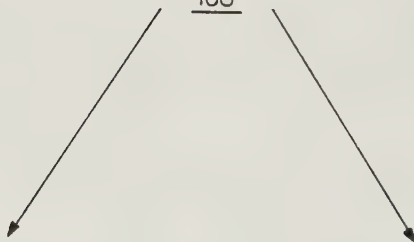


Abb.47: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 108

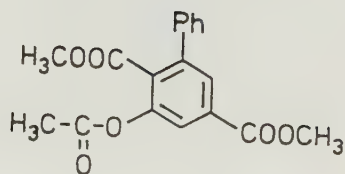
Bei der Verseifung ⁷⁶⁾ von 108 entsteht das Salicylsäurederivat 17. Analysen und Spektren bestätigen die angegebene Struktur.



108



17



110

Das IR-Spektrum von 109 zeigt die breite COOH-Bande zwischen 3600 cm^{-1} und 2000 cm^{-1} und die C=O-Bande bei 1675 cm^{-1} .

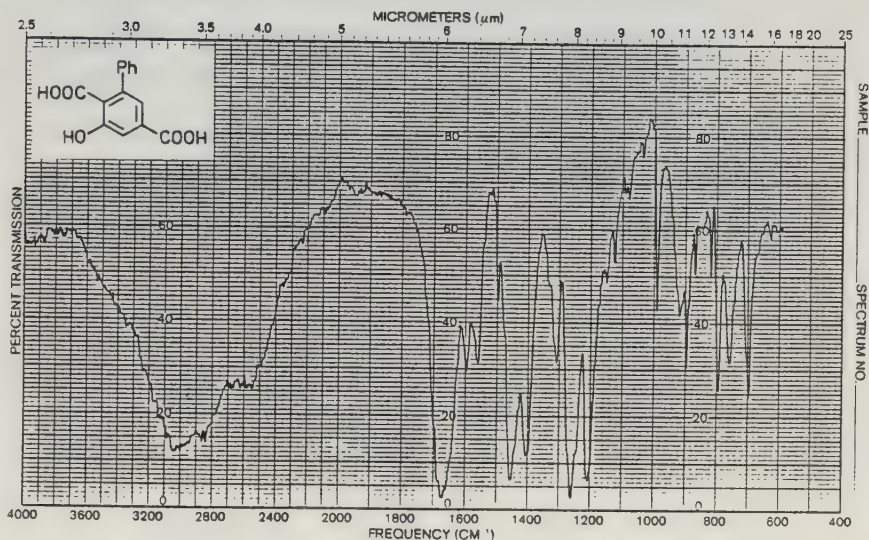


Abb. 48: IR-Spektrum von 17

Beim Umsetzen von 108 mit Acetanhydrid und Natriumacetat⁴³⁾ erhält man den entsprechenden Essigsäureester 110:

IR- und ^1H -NMR-Spektrum stimmen mit der angegebenen Formel 110 überein [IR-Spektrum: C=O-Banden bei 1730 cm^{-1} und 1775 cm^{-1} (Methylester und Essigsäurephenylester)].

^1H -NMR-Spektrum: Die Dubletts bei 8.02 ppm und 7.86 ppm sind den beiden aromatischen Protonen des vierfach substituierten Benzolkerns zuzuordnen, das Singulett bei 7.43 ppm den fünf aromatischen Protonen des einfach substituierten Benzolkerns.

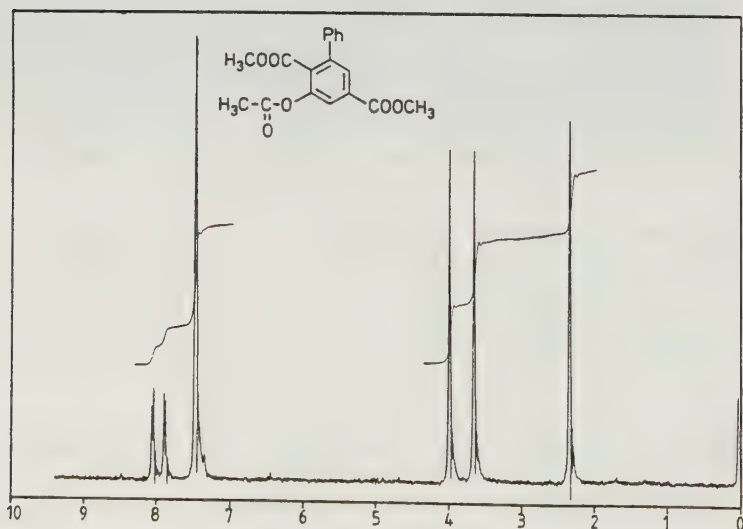
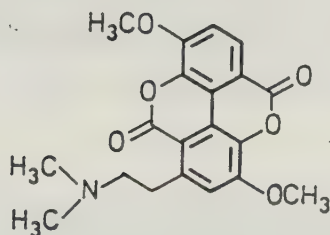


Abb.49: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 110

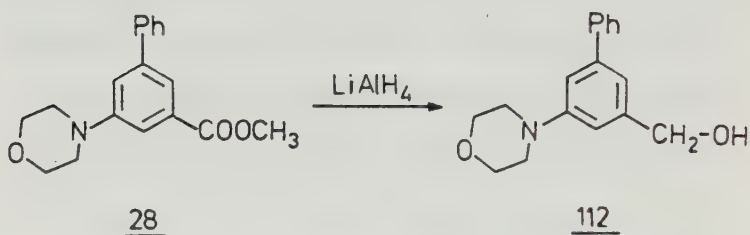
8.2 Aminobiphenylderivate

Das Alkaloid Thaspin (111), das aus Leontice-Arten⁸⁸⁾ sowie aus *Caulophyllum robustum*⁸⁹⁾ und *Croton lechleri* gewonnen wird, weist eine Pyrano[4,3-c]pyran-Struktur⁹⁰⁾ und zugleich eine Aminoethylbiphenyl-Struktur auf. Da 111 eine dem Phenylbutazon vergleichbare, entzündungshemmende Wirkung⁹¹⁾ besitzt, habe ich es als Modell für die Darstellung von Aminobiphenylderivaten benutzt.



Die Synthese des Aminobiphenyls 28 ist bereits in Kapitel 3.1 besprochen worden.

Bei der Reduktion von 28 mit Lithiumaluminiumhydrid⁶⁵⁾ erhielt ich 112.



Im IR-Spektrum von 112 bestätigt die neu auftretende OH-Bande bei 3430 cm^{-1} die Reduktion. Eine Esterbande ist nicht mehr festzustellen.

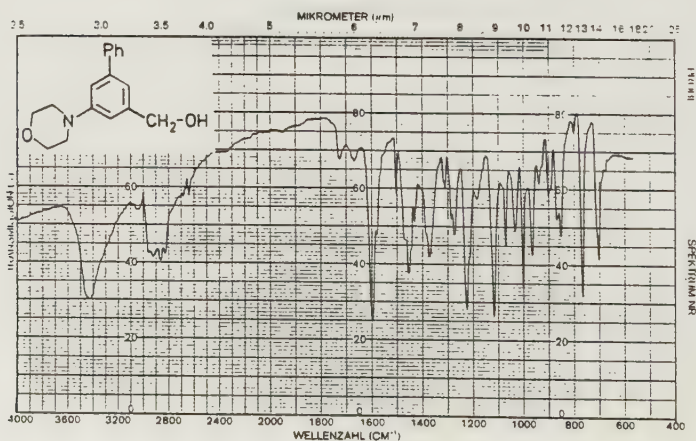
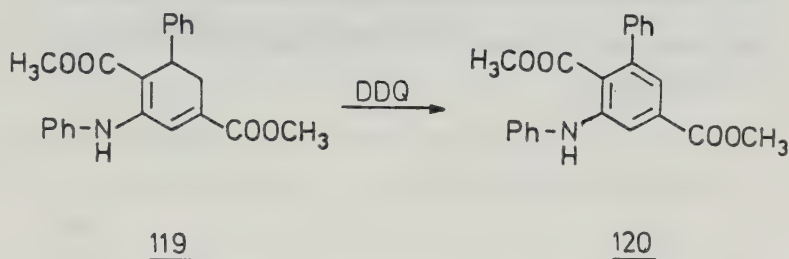


Abb. 50: IR-Spektrum von 112

Das Aminocyclohexadien 119 ließ sich mit DDQ dehydrieren⁸⁶⁻⁸⁷), wobei das Aminobiphenylderivat 120 entstand.



Das IR-Spektrum von 120 zeigt die NH-Bande bei 3360 cm^{-1} und die C=O-Banden bei 1727 cm^{-1} und 1690 cm^{-1} .

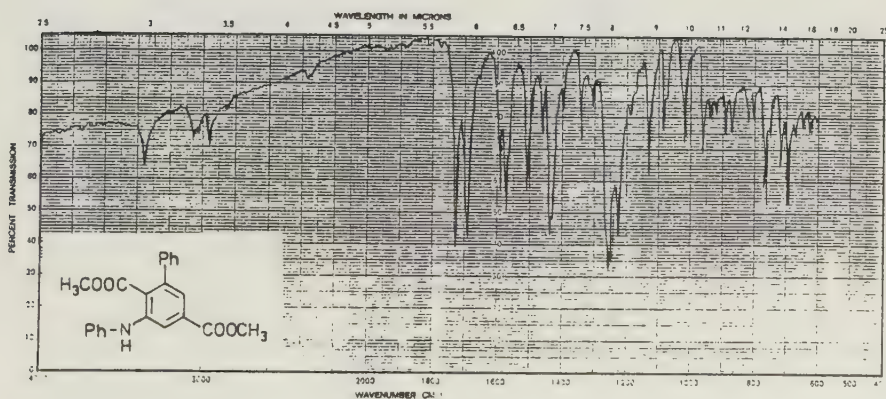


Abb.51: IR-Spektrum von 120

Im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) kann man das Multi-
 plett zwischen 8.10 ppm und 6.80 ppm den zwölf
 aromatischen Protonen zuordnen, die Singulett
 bei 3.90 ppm und 3.47 ppm den beiden Methylestern
 und das breite Signal bei 10.80 ppm dem NH-Proton
 (H/D-Tausch).

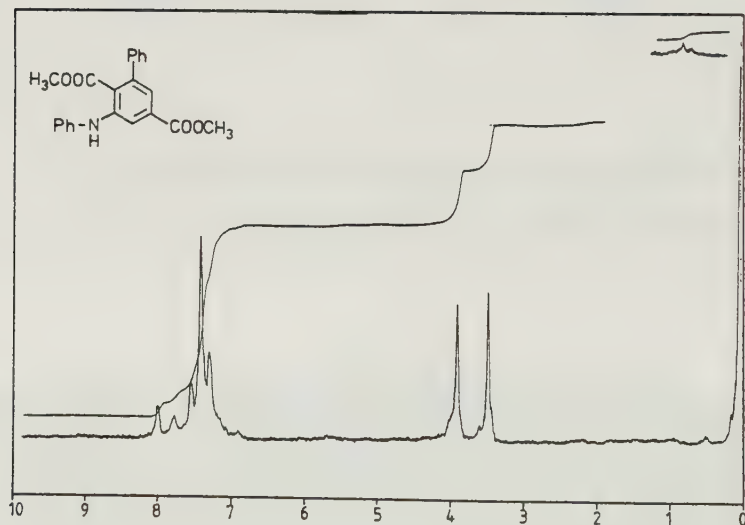
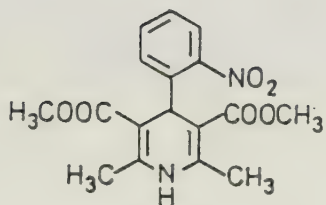
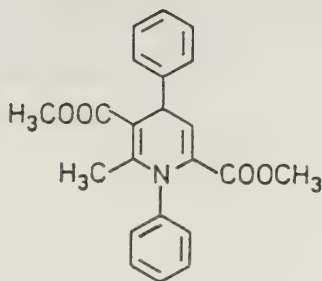


Abb.52: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 120

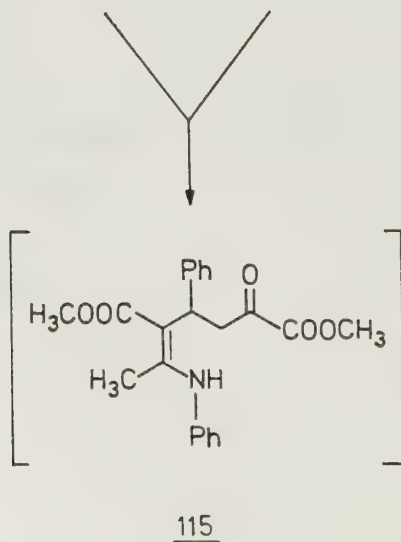
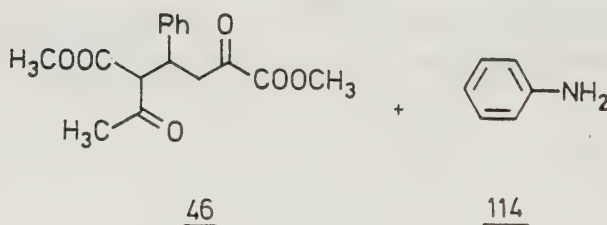
9. Synthese von N- und O-Heterocyclen9.1 N-Heterocyclen9.1.1 Pyrrolderivate durch Umsetzung mit Acetyl-
phenyladipinsäureester 46

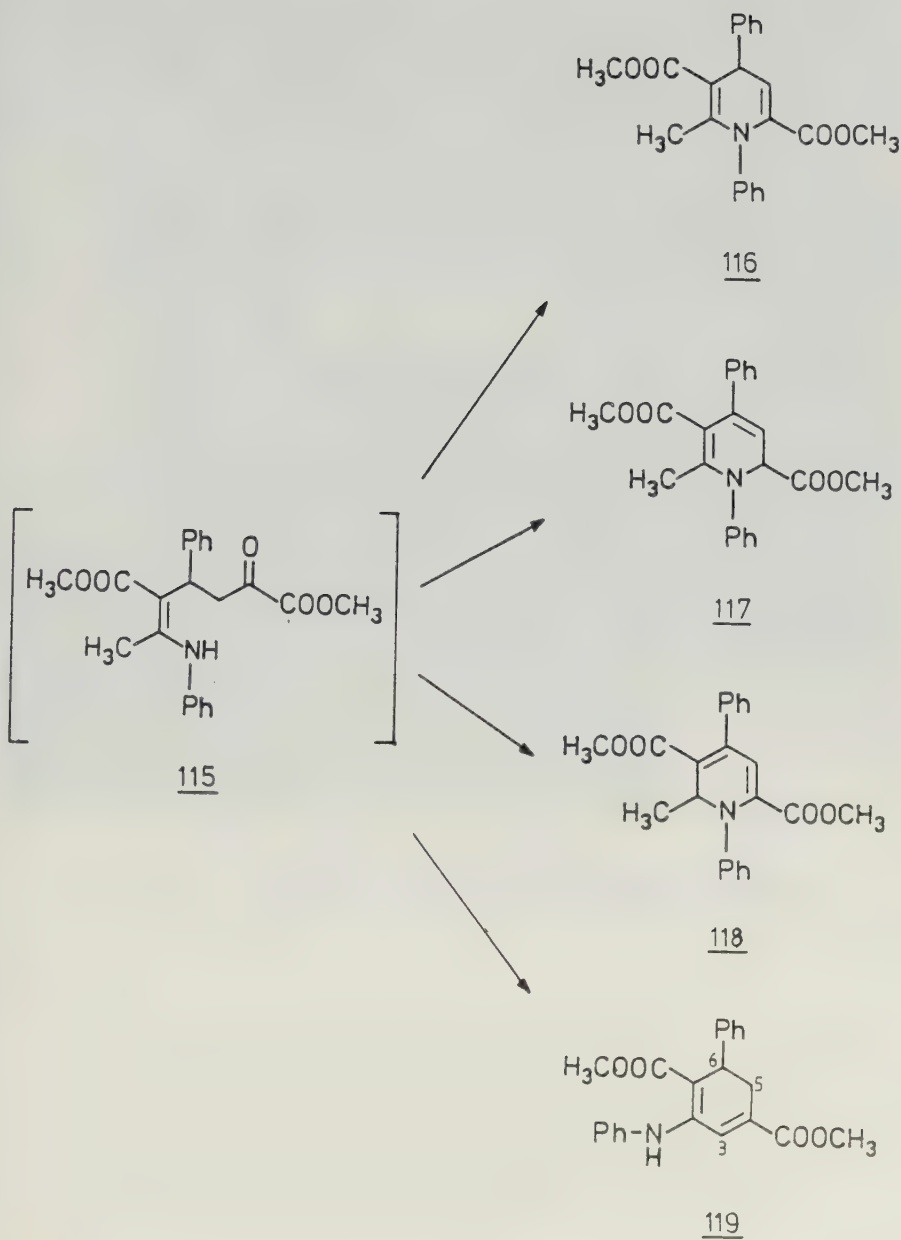
Der Calciumantagonist Nifedipin (113)⁹²⁾ hat sich zur Dauertherapie der koronaren Herzkrankheit sehr bewährt. Ich hoffte deshalb, durch Erhitzen des Acetylphenyladipinsäureesters 46 mit Anilin (114) und p-Toluolsulfonsäure⁹³⁻⁹⁹⁾, das ähnlich substituierte 1,4-Dihydropyridinderivat 116 zu erhalten.

113116

Bei diesem Ansatz entstand jedoch ein Gemisch aus zwei Produkten, das ich durch Säulenchromatographie trennen konnte.

Massenspektren (Molekülpeak bei $m/e=363$) und Analysen wiesen bei beiden Verbindungen auf die Abspaltung von je zwei Mol Wasser hin. Demnach ist die Entstehung der Verbindungen 116, 117, 118 und 119 zu diskutieren.





Die im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel; n-Hexan: Ethylacetat = 7:3) bei $R_f=0.61$ auftretende Verbindung zeigt im IR-Spektrum eine C=C-Bande bei 1635 cm^{-1} , zwei C=O-Banden bei 1710 cm^{-1} und 1660 cm^{-1} sowie eine NH-Bande bei 3250 cm^{-1} . Die NH-Bande spricht somit für das Anilinocyclohexadien 119.

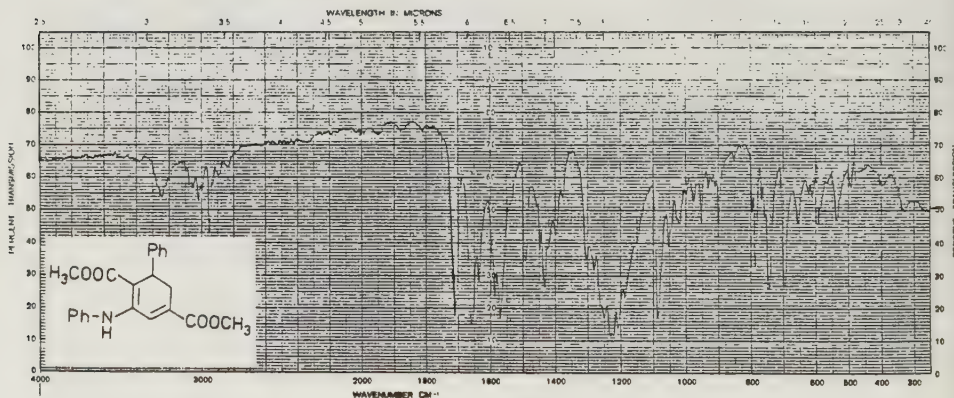


Abb.53: IR-Spektrum von 119

Auch das ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) bestätigt die Struktur 119 mit dem Signal für das NH-Proton bei 10.59 ppm (H/D-Tausch), dem Multiplett bei 7.0 ppm für das C3-Proton, dem Doppeldublett bei

4.28 ppm für das C6-Proton und dem Doppeldublett bei 2.92 ppm für die C5a- und C5b-Protonen.

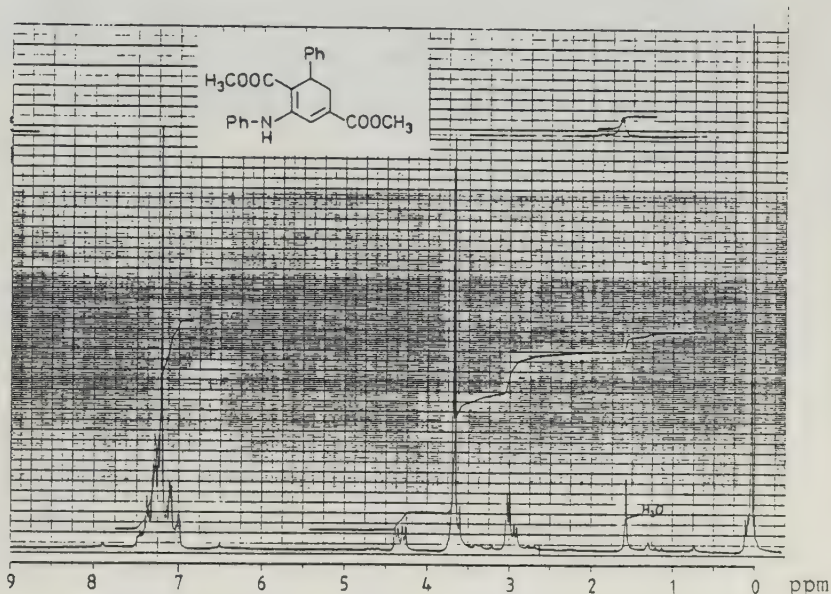


Abb. 54: ^1H -NMR-Spektrum (80 MHz, CDCl_3) von 119

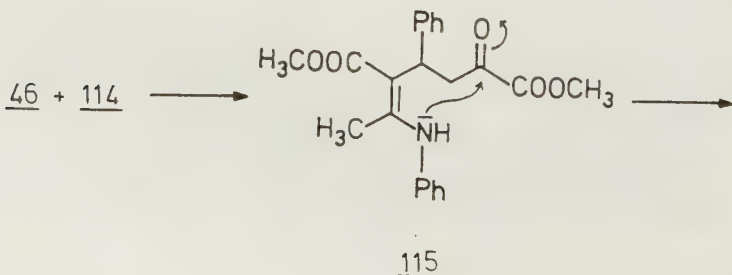
Die zweite Verbindung, die im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel; n-Hexan:Ethylacetat = 7:3) einen R_f -Wert von 0.44 hat, weist im IR-Spektrum zwei C=O-Banden bei 1740 cm^{-1} und 1710 cm^{-1} auf.

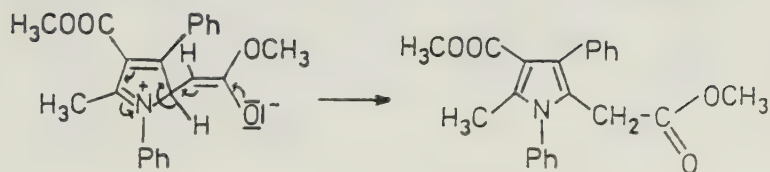
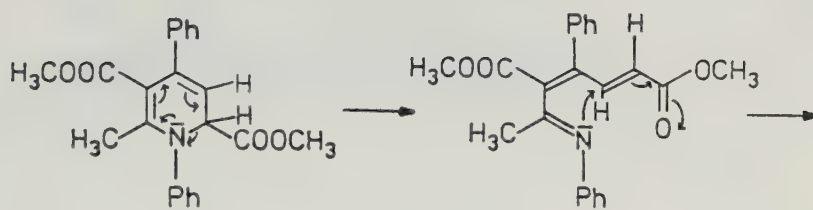
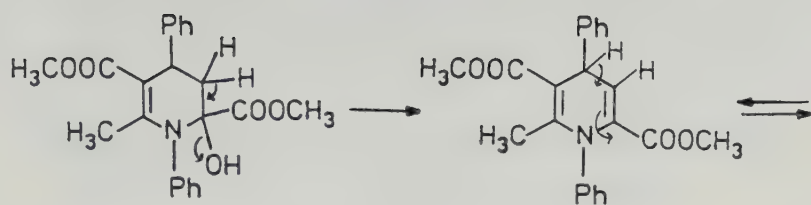
Sie sind charakteristisch für einen gesättigten und einen ungesättigten Ester.

Im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) erkennt man bei 3.65 ppm und 3.52 ppm die Singulets der beiden Methylester, bei 2.35 ppm das Singulett der Methylgruppe und bei 3.33 ppm das Singulett zweier Protonen einer CH_2 -Gruppe.

Wäre diese CH_2 -Gruppe in einem Ringsystem, dann wären die beiden Protonen magnetisch nicht äquivalent. Sie würden dann einem AB-System angehören, d.h. sie müßten als zwei Dubletts auftreten mit einer geminalen Kopplungskonstante J_{AB} zwischen 12 Hz und 18 Hz.

Da die beiden Protonen der CH_2 -Gruppe im ^1H -NMR-Spektrum als Singulett auftreten, d.h. magnetisch äquivalent sind, muß die CH_2 -Gruppe frei beweglich, also exocyclisch angeordnet sein. Somit muß bei der Reaktion von Acetylphenyladipinsäureester 46 mit Anilin (114) eine Umlagerung zu 121 stattgefunden haben, die man folgendermaßen postulieren kann:



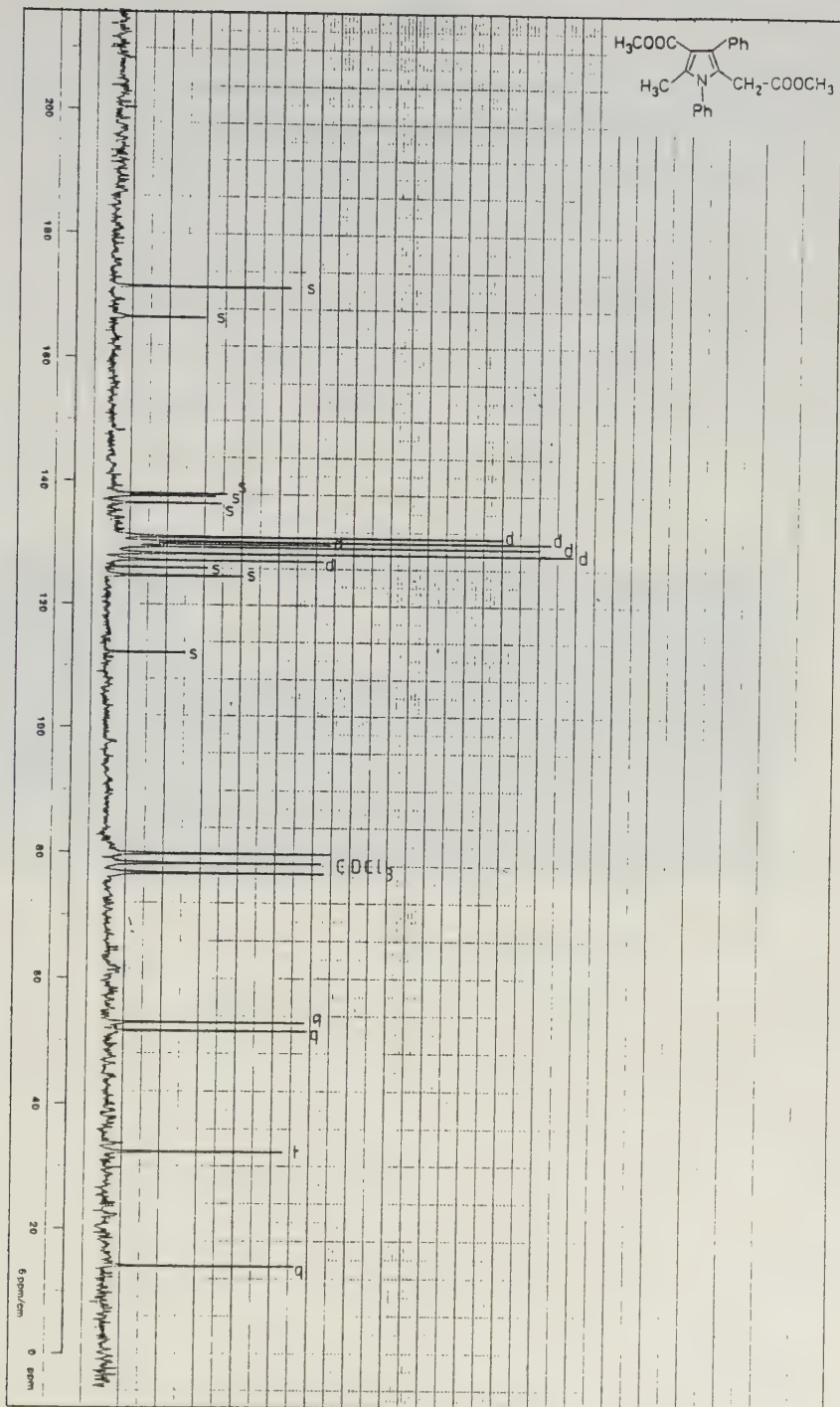


Das ^{13}C -NMR-Spektrum bestätigt die Struktur 121 ebenfalls:

Tab.7: ^{13}C -NMR-Daten der Alkyl- und Carbonylgruppen von 121 (die berechneten C-Atome sind mit einem Stern gekennzeichnet)

	Breitband entkoppeltes Spektrum		off-resonance Spektrum
	ber. Wert $\delta(\text{ppm})$	gef. Wert $\delta(\text{ppm})$	Signalmulti- tiplizität
$\text{H}_3\text{C}-$	9.5	12.6	q
$-\text{CH}_2-$	29.5	30.9	t
$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{*}{\text{OCH}_3}$	50.6	50.3	q
$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{*}{\text{OCH}_3}$	51.5	51.6	q
$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{*}{\text{OCH}_3}$	166.2	165.9	s
$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{*}{\text{OCH}_3}$	171.3	170.8	s

Durch das Auftreten des Triplets der CH_2 -Gruppe bei 30.9 ppm im ^{13}C -NMR-Spektrum kann man 116, 117 und 118 wiederum eindeutig ausschließen.


 Abb.55: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl₃, 80 MHz) von 121

Auch die Zahl der sp^2 -C-Atome, die im "off-resonance"-Spektrum ein Singulett ergeben, stimmt mit der Struktur 121 überein. Bei den sp^2 -C-Atomen der Benzolkerne fallen die Signale der beiden ortho- und meta-C-Atome zusammen, sodaß statt acht Signalen im Breitband entkoppelten Spektrum nur vier, dafür aber mit doppelter Intensität auftauchen.

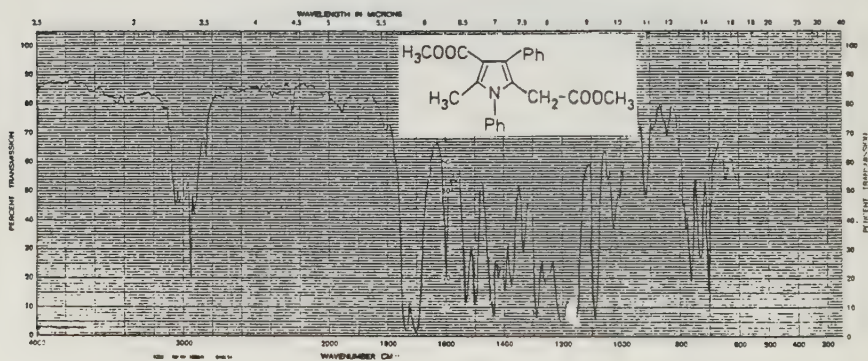


Abb.56: IR-Spektrum von 121

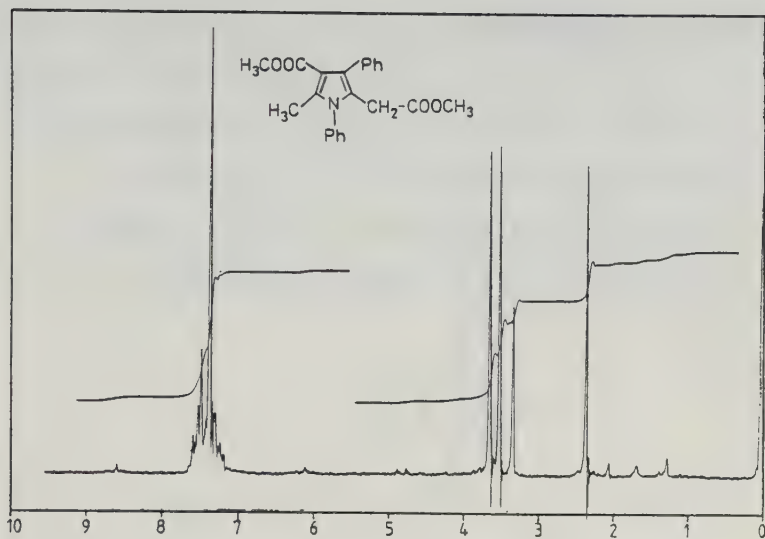
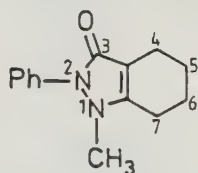


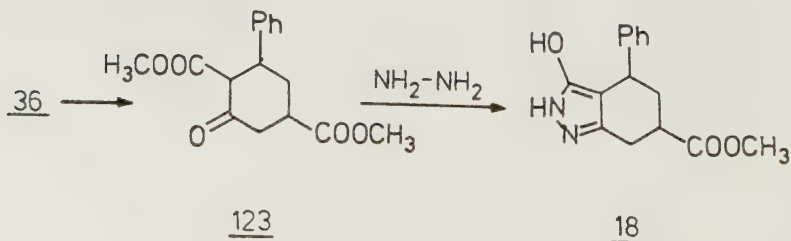
Abb. 57: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 121

9.1.2 Indazolderivate

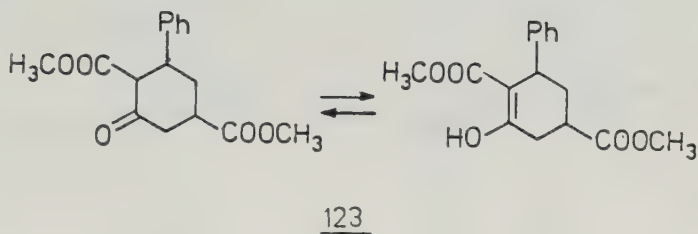
Als Modellverbindung diente das analgetisch und antipyretisch wirksame 2,3,4,5,6,7-Hexahydro-1-methyl-2-phenyl-1H-indazol (122)¹⁰⁰, das im Temagin mit anderen Analgetika kombiniert wurde.

122

Ich versuchte, 36 zur Verbindung 123 zu hydrieren und dieses mit Hydrazin zum gewünschten Indazolderivat 18 umzusetzen.



Bei der Hydrierung von 36 mit Pd-C in Tetrahydrofuran⁶⁰⁾ erhielt ich das Tautomerengemisch der Verbindung 123.



Im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) erscheint das enolische Proton von 123 bei 12.60 ppm bzw. 12.45 ppm. Die zwei Singulets des enolischen Protons werden durch das Diastereomerengemisch der Enolstruktur hervorgerufen.

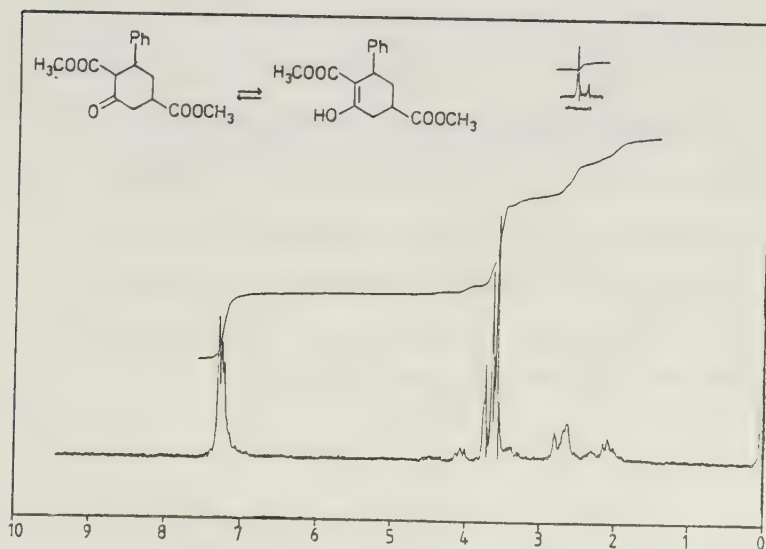
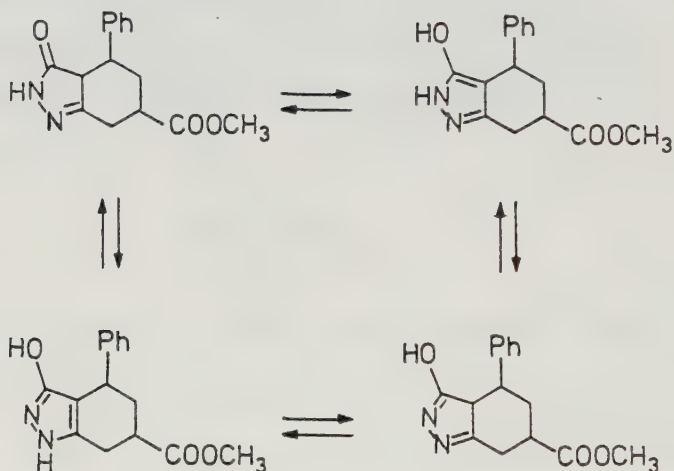


Abb.58: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 123

Beim Umsetzen von 123 mit Hydrazin¹⁰¹⁾ entstand folgendes Tautomerengemisch der Verbindung 18:



Im ^1H -NMR-Spektrum (d_6 DMSO) bestätigt das breite Signal zwischen 10.0 ppm und 8.3 ppm (NH- und OH-Protonen, H/D-Tausch) die Reaktion. Die fünf aromatischen Protonen erscheinen als Singulett bei 7.29 ppm, das Singulett bei 3.6 ppm ist den Protonen des Methylesters zuzuordnen.

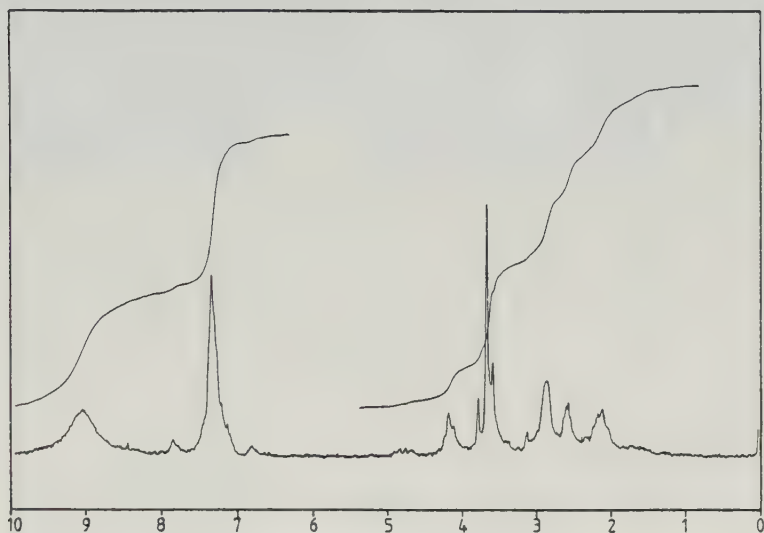
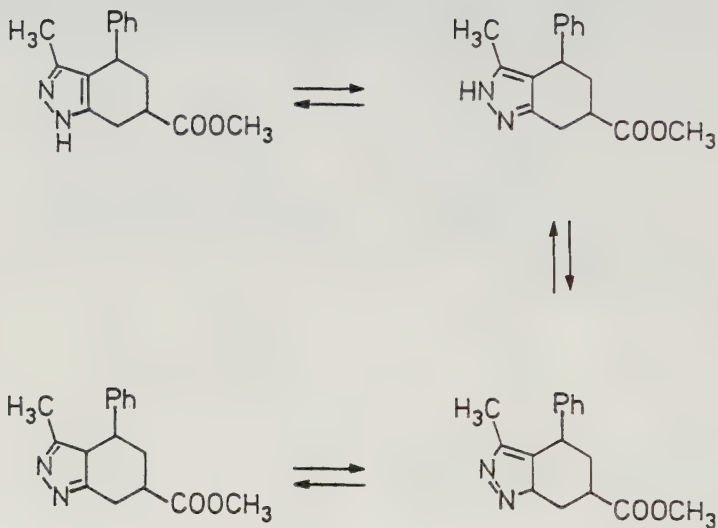


Abb.59: ^1H -NMR-Spektrum (d_6DMSO) von 18

96 ließ sich ebenfalls mit Hydrazin¹⁰¹⁾ zu einem Cyclohexanopyrazolderivat 124 kondensieren. Auch 124 liegt als Tautomerengemisch vor:



124 liefert im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) das NH-Proton bei 11.50 ppm (H/D-Tausch), die fünf aromatischen Protonen bei 7.32 ppm und die Protonen der Methylgruppe bei 1.72 ppm.

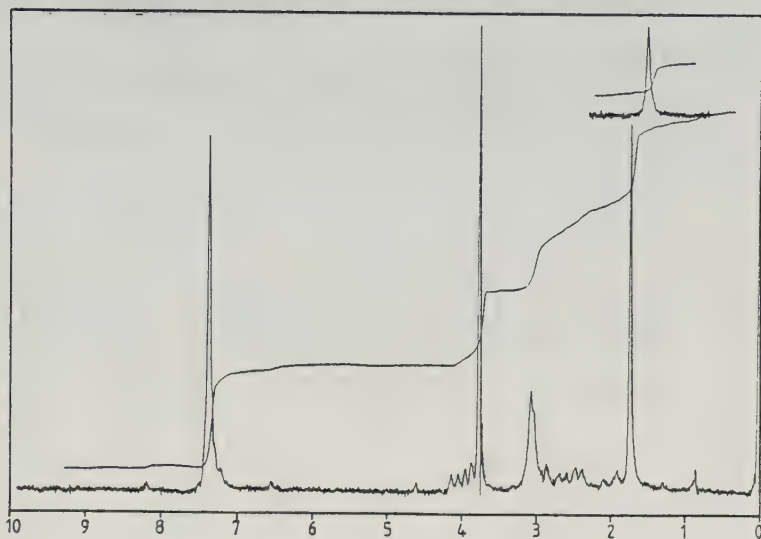
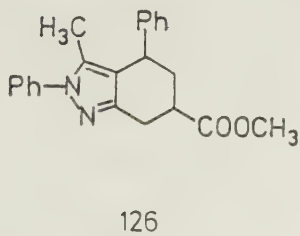
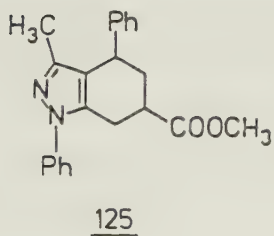


Abb.60: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 124

Bei der Reaktion von 96 mit Phenylhydrazin¹⁰¹⁾ entstand das Gemisch der Regioisomeren 125 und 126.



Im ^1H -NMR-Spektrum erkennt man die Singulettts der aromatischen Protonen bei 7.44 ppm und 7.30 ppm, das Singulett des Methylesters tritt bei 3.73 ppm und das Singulett der Methylgruppe bei 1.70 ppm auf.

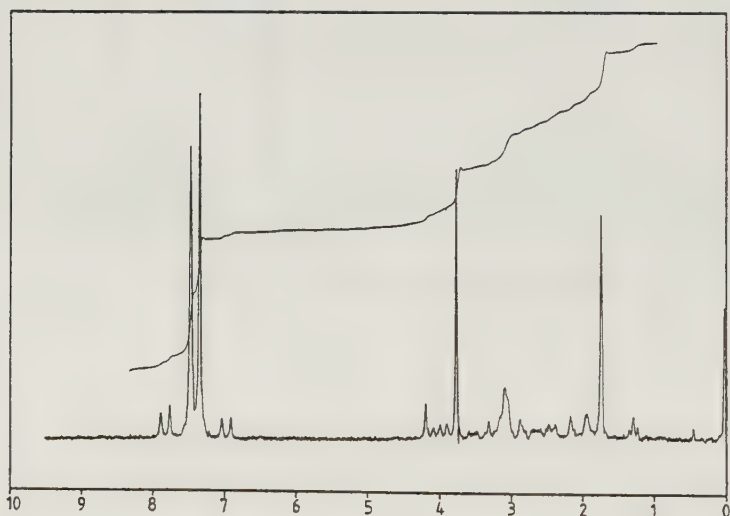
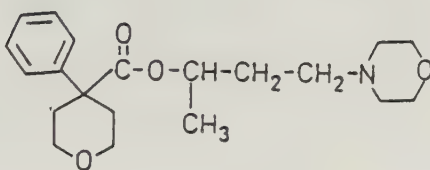


Abb.61: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 125 und 126

9.2 O-Heterocyclen

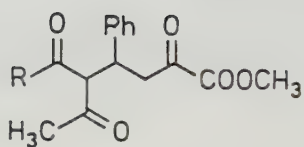
9.2.1 Synthese von 3,4-Dihydro-2H-pyranen

Da auch bei Phenylpyrancarbonsäureestern ZNS-Wirkungen beobachtet worden sind - als Beispiel sei Fedrilat (7), ein zentralwirksamer Hustenblocker angeführt - versuchte ich, die Ketocarbonsäureester 46 und 94 in Pyrandervative überzuführen.



7

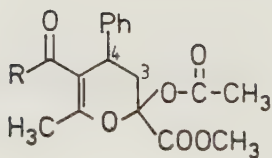
Beim Umsetzen der Ketocarbonsäureester 46 bzw. 94 nach einem von Wolinsky und Hauer¹⁰²⁻¹⁰³⁾ beschriebenen Verfahren mit ZnCl_2 , Eisessig und Acetanhydrid bei Raumtemperatur, erhielt ich die 3,4-Dihydro-2H-pyrane 127 bzw. 128.



R = -OCH₃ 46

R = -CH₃ 94

ZnCl₂, Eisessig
Acetanhydrid, RT



R = -OCH₃ 127

R = -CH₃ 128

Das IR-Spektrum von 127 paßt mit den C=O-Banden bei 1755 cm^{-1} , 1740 cm^{-1} und 1710 cm^{-1} und der C=C-Bande bei 1630 cm^{-1} zur angegebenen Formel.

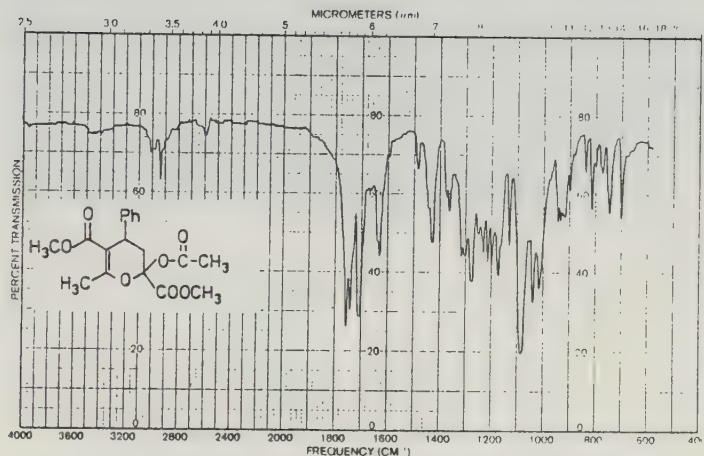


Abb.62: IR-Spektrum von 127

Das ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 127 zeigt, daß ein Diastereomerengemisch vorliegt: Die Zahl der Signale ist verdoppelt. Das Singulett bei 7.34 ppm und 7.29 ppm gehört zu den fünf aromatischen Protonen, das Multiplett bei 4.07 ppm zum C4-Proton, die vier Singuletts bei 3.77 ppm, 3.67 ppm, 3.50 ppm und 3.35 ppm zu den sechs Protonen der

beiden Methylester und die beiden Singulettts bei 2.11 ppm und 1.43 ppm zu den drei Protonen der Acetylgruppe.

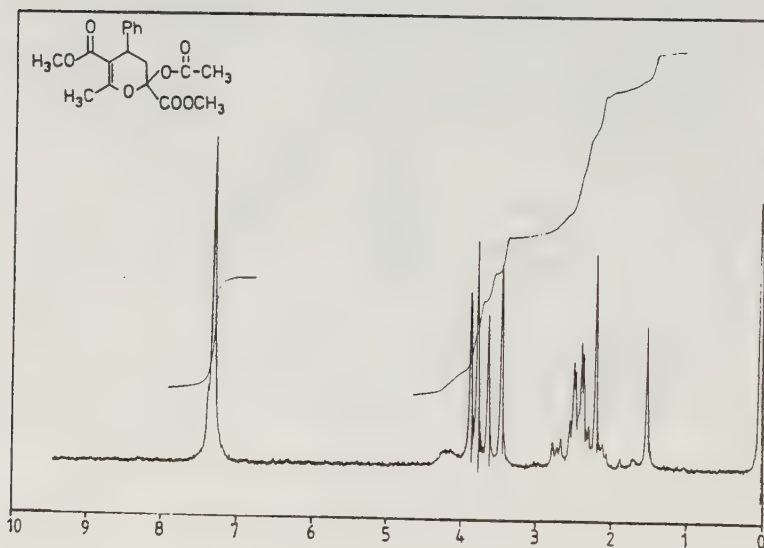


Abb.63: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 127

Bei dem 3,4-Dihydro-2H-pyran 128 stimmen die C=O-Banden im IR-Spektrum bei 1750 cm^{-1} und 1685 cm^{-1} und die C=C-Bande bei 1610 cm^{-1} ebenfalls mit der Struktur überein.

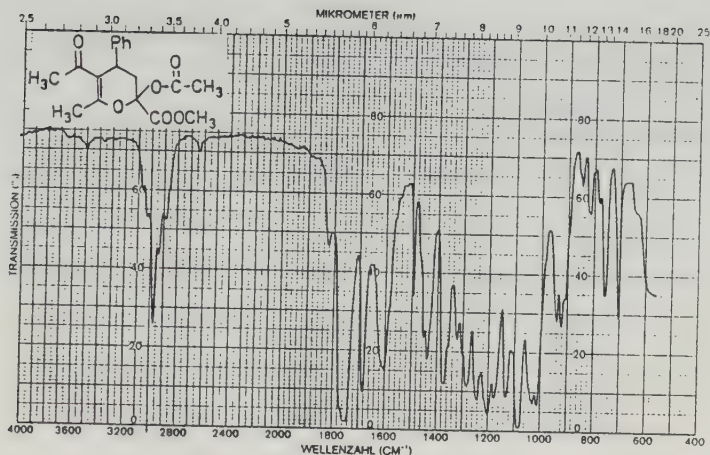


Abb.64: IR-Spektrum von 128

Auch das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) von 128 spricht für das Vorliegen eines Diastereomerengemisches, da die Zahl der Signale wiederum verdoppelt ist: Bei 7.31 ppm erkennt man das Singulett der fünf aromatischen Protonen, bei 4.1 ppm das Multi-plett des C4-Protons, bei 3.84 ppm und 3.75 ppm die Singuletts der Methylesterprotonen, zwischen 2.80 ppm und 2.25 ppm die Doppeldoubletts der beiden C3-Protonen und zwischen 2.25 ppm und 1.35 ppm die Singuletts der drei Methylgruppen.

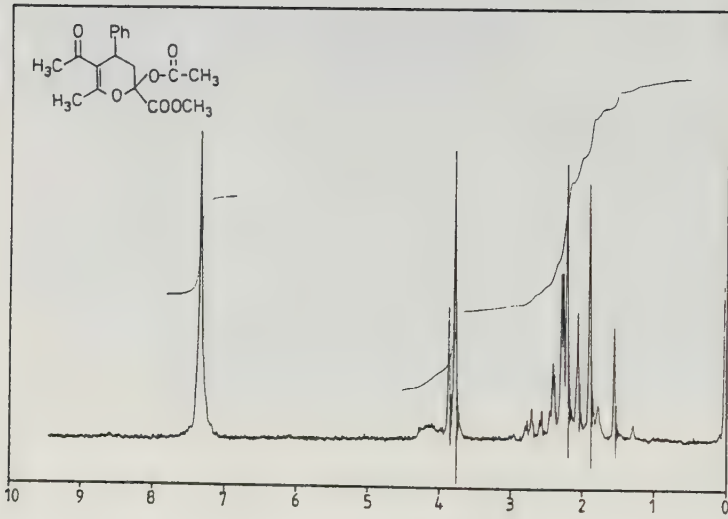
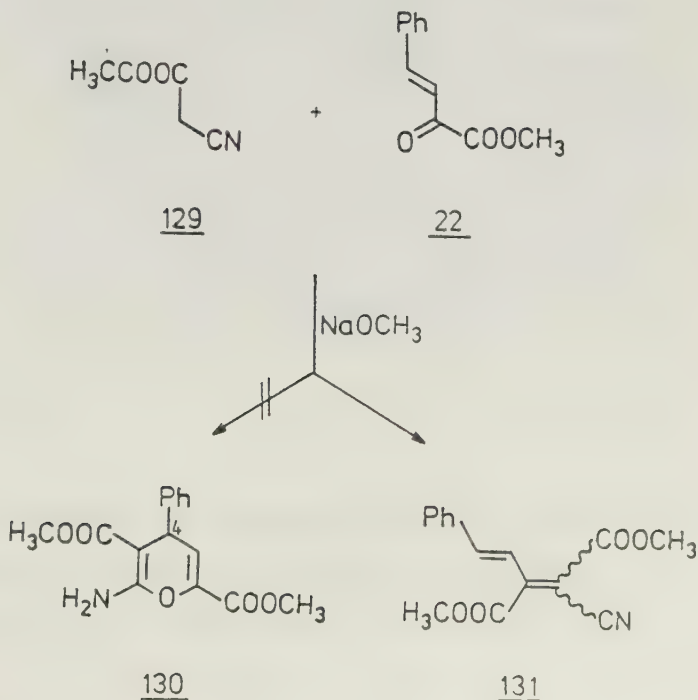


Abb.65: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) von 128

9.2.2 Synthese von 4H-Pyranen

Die Synthese des 4H-Pyrans 39 aus Acetessigester 35 und Benzylidenbrenztraubensäuremethylester (22) wurde bereits in Kapitel 3 beschrieben. Der Versuch, in Analogie dazu das 2-Amino-4H-pyran 130 durch Reaktion von 2-Cyanessigsäuremethylester (129) mit Benzylidenbrenztraubensäuremethylester (22) und einer katalytischen Menge Natriummethylat darzustellen¹⁰⁴⁻¹⁰⁸), gelang nicht. Statt dessen erhielt ich 131¹⁰⁹).



Analyse und Massenspektrum (M^+ bei $m/e=271$) deuten auf Verbindung 131 hin; 130 hätte einen Molpeak bei $m/e=289$.

Im IR-Spektrum spricht die Bande bei 2225 cm^{-1} für den Erhalt der CN-Gruppe. Wäre Verbindung 130 entstanden, dann müßten statt der CN-Bande zwei NH-Banden zwischen 3550 cm^{-1} und 3350 cm^{-1} auftreten.

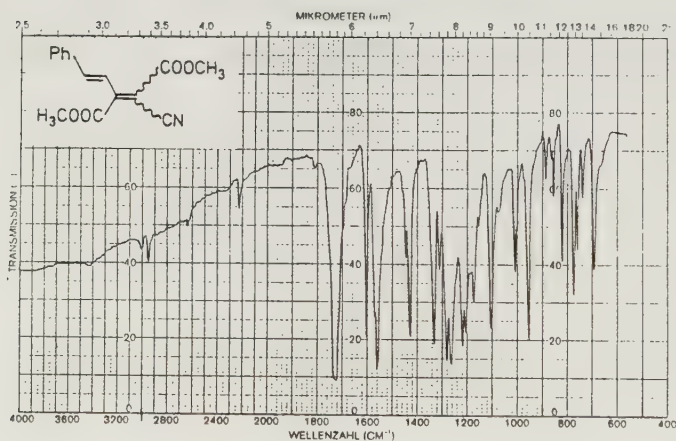


Abb.66: IR-Spektrum von 131

Auch das ^1H -NMR-Spektrum beweist die Verbindung 131 mit dem Multipllett der fünf aromatischen und zwei vinyllischen Protonen zwischen 7.75 ppm und

7.15 ppm und den zwei Singulett der Methylesterprotonen bei 4.03 ppm und 3.90 ppm. Bei Verbindung 130 dagegen müßte das C4-Proton als Dublett bei etwa 5.40 ppm auftreten.

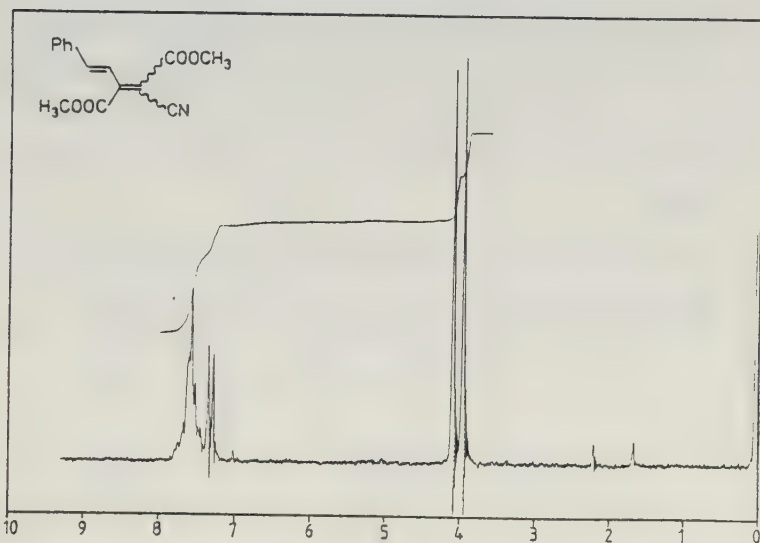


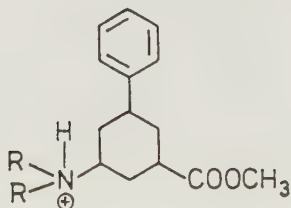
Abb.67: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 131

131 ist nicht sehr beständig und dimerisiert am Tageslicht zu einer Verbindung, deren Struktur bisher noch nicht aufgeklärt wurde.

10. Pharmakologische Prüfungen10.1 Prüfung auf zentrale Wirkungen

Die Phenylcyclohexancarbonsäureester 38 und 48, die Aminocyclohexancarbonsäureester 56a und 56b (sie wurden in Form ihrer Dibenzoyltartrate appliziert), die Azepancarbonsäureester 58 und 59, die Indazol-derivate 18, 125 und 126 sowie die Biphenylderivate 17, 28 und 107 wurden auf zentrale (Irwin Screen¹¹⁰) und analgetische Wirkung (writhing-Test¹¹¹) untersucht.

Dabei zeigten die Ammoniumsalze der Verbindungen 56a und 56b eine schwache analgetische Wirkung.



56a: $R_1, R_2 = \text{CH}_3$

56b: $R_1, R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$

10.2 Verhaltensbeobachtung nach Irwin

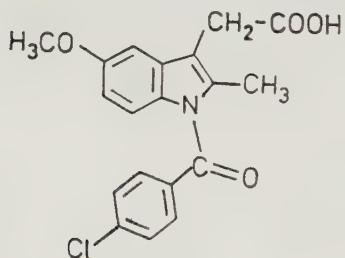
Die Substanzen 18, 38, 56a und 56b riefen bei einer Dosierung von 400 mg/kg KG Symptome zentraler Dämpfung wie verminderter Lokomotion, Tonusverminderung und Motorinkoordination sowie Hypothermie und unregelmäßige oder verlangsamte Atmung hervor. Bereits bei 200 mg/kg KG waren diese Symptome nicht mehr vorhanden.

10.3 Writhing-Test

Tab.8: ED₅₀-Werte von 56a und 56b im writhing-Test (mg/kg KG, $p \leq 0.05$)

Verbindung	ED ₅₀ -Wert
<u>56a</u>	24.9 (3.7 - 169.3)
<u>56b</u>	54.0 (11.8 - 246.5)
Acetylsalicylsäure	144.0 (70.6 - 293.8)
Indometacin (<u>132</u>)	25.5 (12.9 - 50.2)

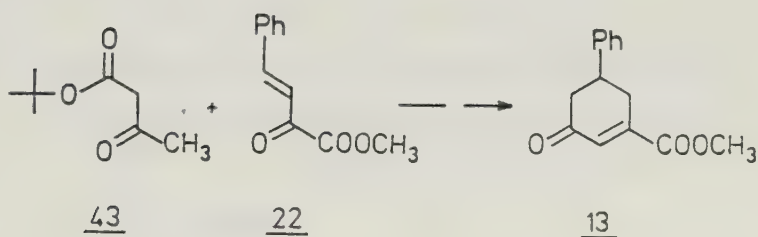
Die Daten erlauben zwar die Interpretation, 56a hätte die gleiche bzw. 56b etwa die halbe Wirkungsstärke des Indometacins (132), doch sind die Vertrauensgrenzen der ED_{50} -Werte der beiden Verbindungen viel weiter, was auf eine unspezifische und wenig reproduzierbare Wirkung schließen läßt.



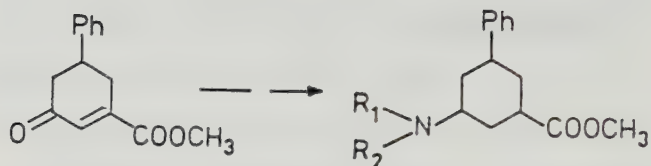
132

11. Zusammenfassung

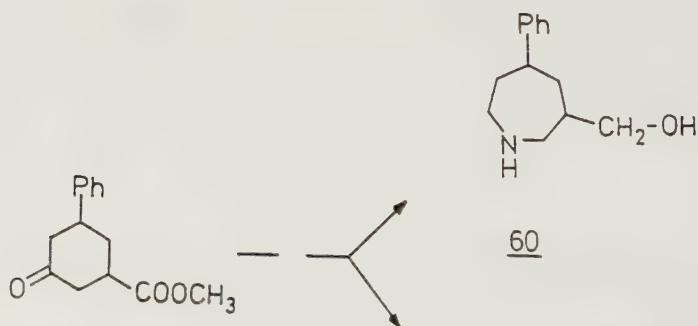
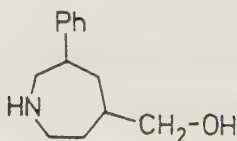
Nach einer Reihe von Versuchen fand ich, daß der wirtschaftlichste Weg zur Synthese des Phenylcyclohexenoncarbonsäureesters 13 die Michaeladdition des *t*-Butylacetessigesters 43 an den Benzylidenbrenztraubensäureester 22 mit anschließender Aldolkondensation ist, wobei die *t*-Butylestergruppe gespalten und decarboxyliert wird.



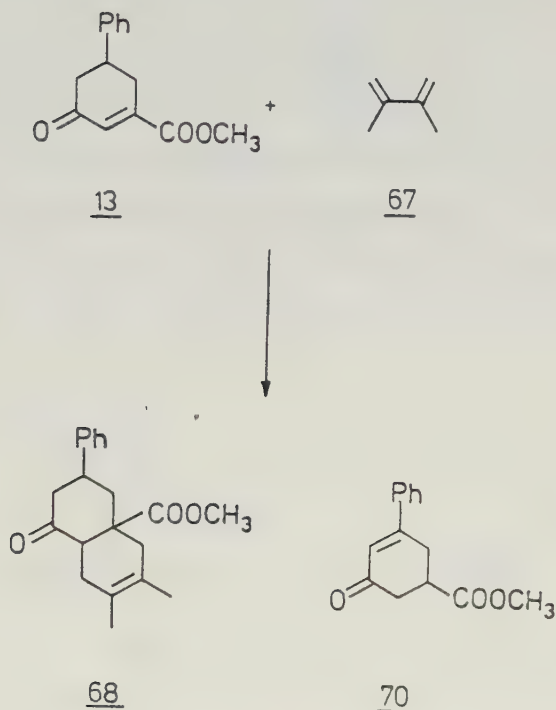
Mit dem Analgetikum Tilidin und ähnlich analgetisch wirkenden Cyclohexanderivaten als Modellen wurden durch Hydrierung und reduktive Aminierung von 13 die aminosubstituierten Phenylcyclohexan-carbonsäureester 54, 55 und 56 gewonnen.

1354: $R_1, R_2 = H$ 55: $R_1 = H, R_2 = Ph$ 56: $R_1, R_2 = \text{Alkyl-}$
gruppe

Durch Schmidt-Umlagerung von 48 und anschließende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid erhielt ich die Azepanymethanole 60 und 61.

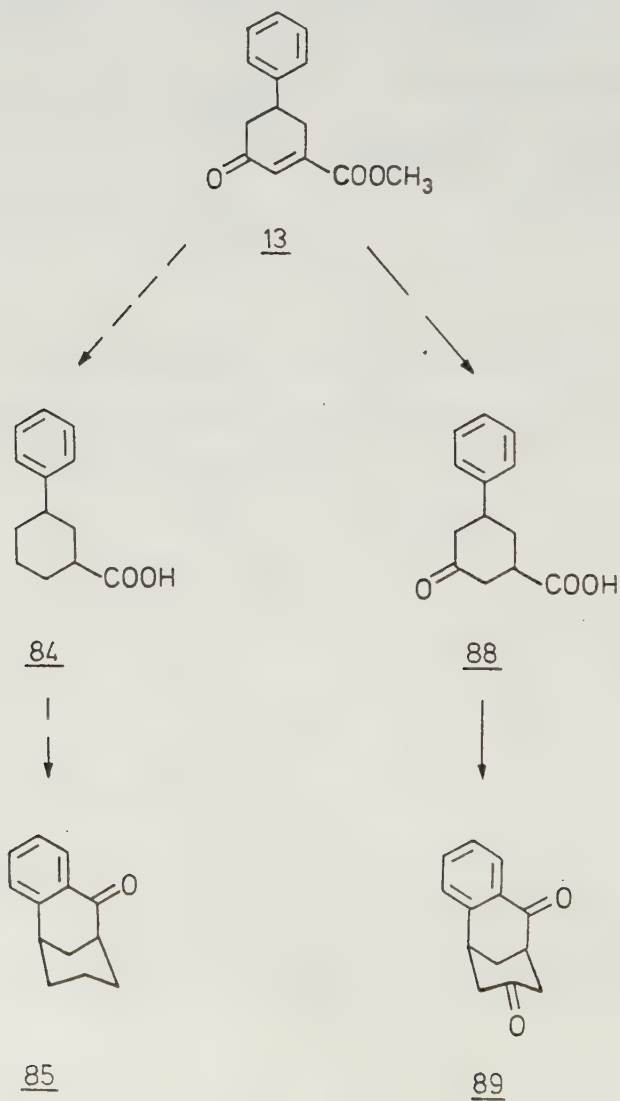
486061

13 reagierte mit Dimethylbutadien (67) zum Diels-Alder-Addukt 68, daneben ließ sich das Cyclohexenonderivat 70 isolieren.



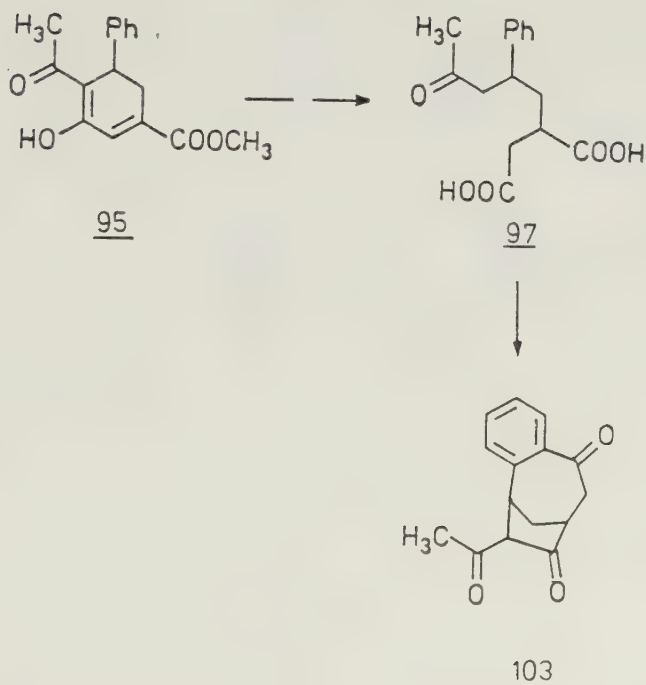
Das Carbabenzomorphanon 85 erhielt ich auf folgendem Weg: 13 wurde mit Natriumborhydrid zum Alkohol reduziert; Wasserabspaltung, Hydrierung

und Verseifung führten dann zur Phenylcyclohexan-carbonsäure 84, die in das Säurechlorid übergeführt wurde. Durch intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung entstand das Carbabenzomorphanon 85.



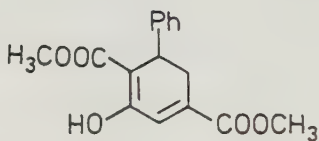
Die Synthese des Carbabenzomorphandions 89 gelang durch Hydrierung und Verseifung von 13. Aus der 3-Oxo-5-phenylcyclohexancarbonsäure (88) entstand durch Wasserabspaltung mit Polyphosphorsäure die gewünschte Verbindung 89.

Das homologe Carbabenzomorphandion 103 ließ sich aus dem Phenylcyclohexadiencarbonsäure-ester 95 folgendermaßen herstellen: Nach dem Hydrieren wurde mit Natronlauge der Ring zum Bernsteinsäurederivat 97 geöffnet, das dann mit Polyphosphorsäure zu 103 kondensierte.

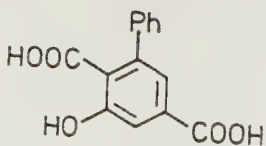


36 konnte ich zum phenylsubstituierten Salicylsäurederivat 17 oxidieren und verseifen.

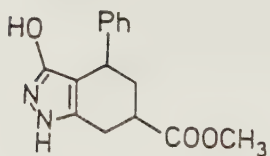
Hydrierung von 36 und Umsetzung mit Hydrazin führte zum Tetrahydroindazolderivat 18.



36

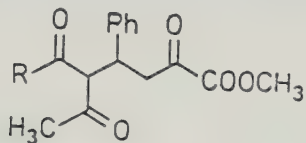


17



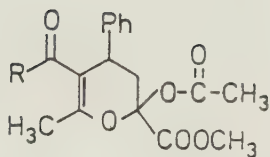
18

Die 3,4-Dihydro-2H-pyrane 127 und 128 erhielt ich aus den Michaeladdukten 46 bzw. 94 mit ZnCl_2 , Eisessig und Acetanhydrid.



46 $\text{R} = -\text{OCH}_3$

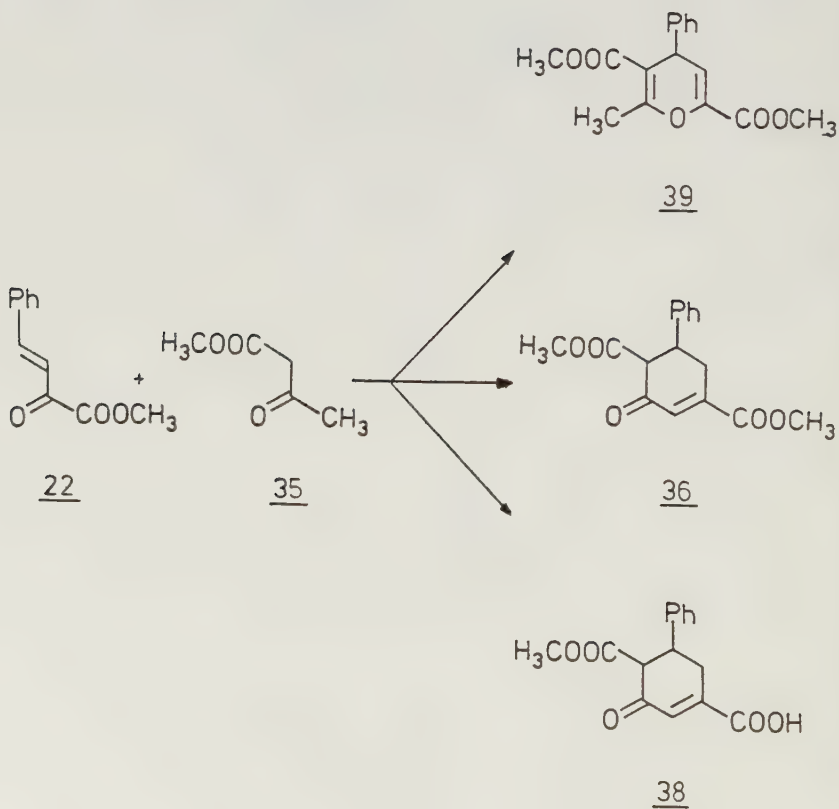
94 $\text{R} = -\text{CH}_3$



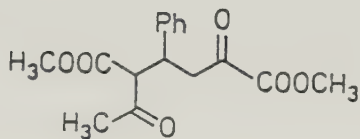
127 $\text{R} = -\text{OCH}_3$

128 $\text{R} = -\text{CH}_3$

Bei der Umsetzung von Benzylidenbrenztraubensäuremethylester (22) mit Acetessigester 35 und einer katalytischen Menge Schwefelsäure isolierte ich neben dem 4H-Pyran 39 den Phenylcyclohexendicarbonsäurediester 36 und die Phenylcyclohexencarbonsäure 38.

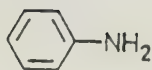


Das Michaeladdukt 46 reagierte mit Anilin (114) nicht wie erwartet zu einem Dihydropyridin-derivat. Es entstand vielmehr durch Aldolkondensation das Anilinocyclohexadien 119 und durch Umlagerung der Pyrrolcarbonsäureester 121.

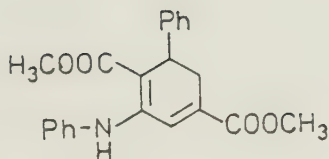


46

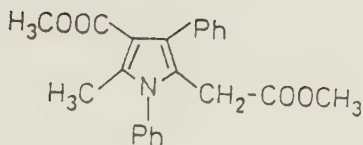
+



114



119



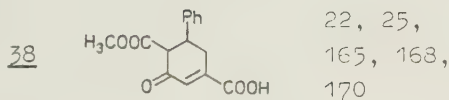
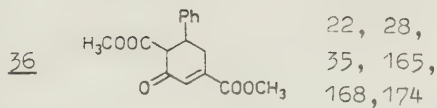
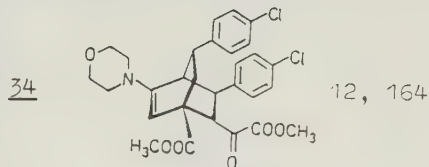
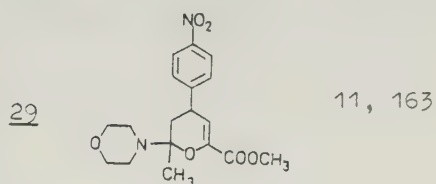
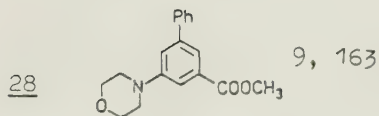
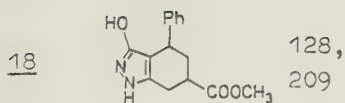
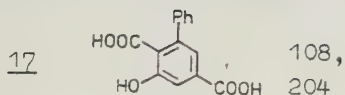
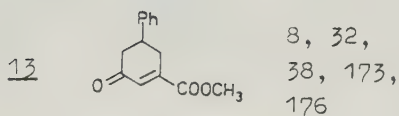
121

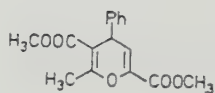
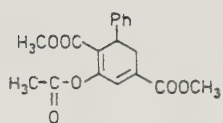
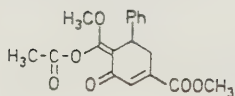
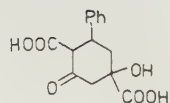
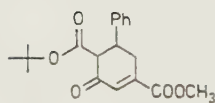
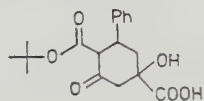
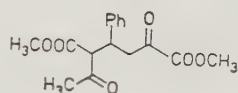
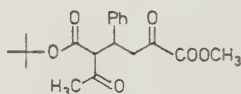
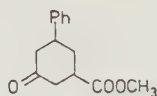
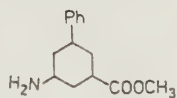
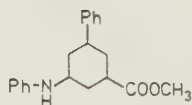
Die Verbindungen 17, 18, 28, 38, 48, 56a, 56b, 58, 59, 107, 125 und 126 wurden an Mäusen auf ZNS-Wirkungen untersucht. Verbindung 56a und 56b waren schwach analgetisch wirksam. Die Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen.

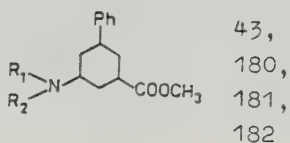
EXPERIMENTELLER TEIL

12. Formelverzeichnis

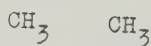
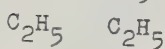
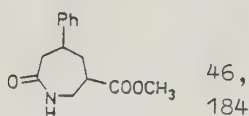
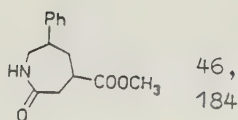
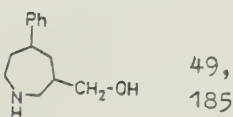
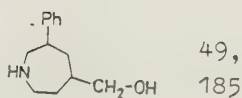
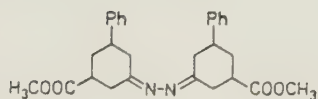
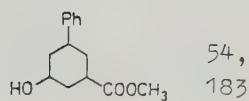
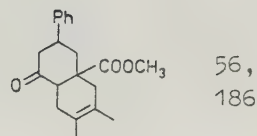
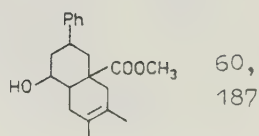
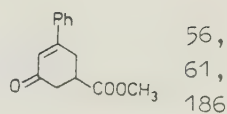
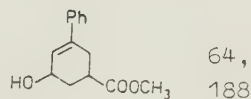
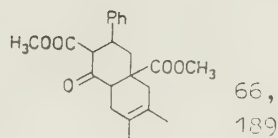
Die Substanznummern sind fortlaufend, die Zahlen neben den Formeln beziehen sich auf die Seiten im allgemeinen und experimentellen Teil.

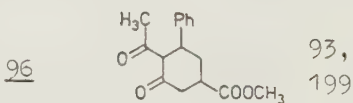
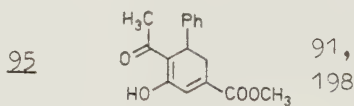
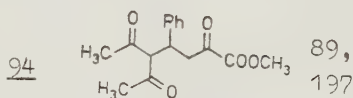
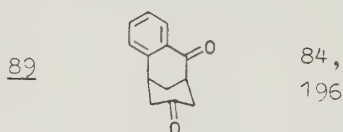
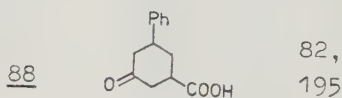
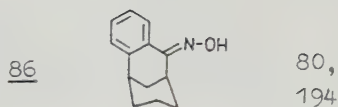
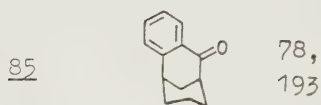
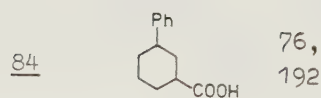
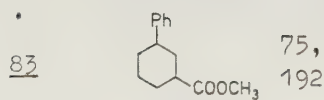
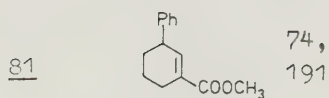
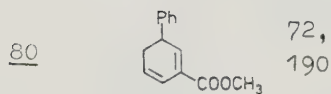
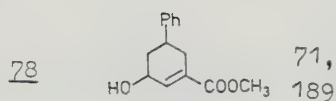


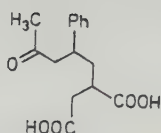
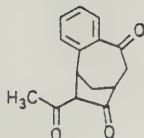
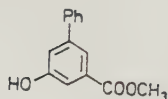
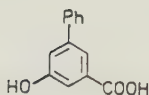
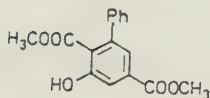
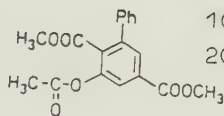
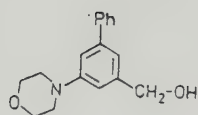
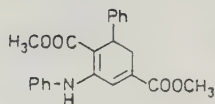
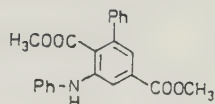
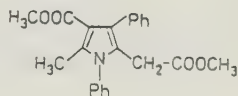
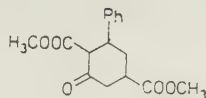
3922,
27,
28,
1654024,
1694124,
1694228,
1714429,
1714530,
1714634,
1734736,
1754839,
64,
1775443,
1785543,
44,
179

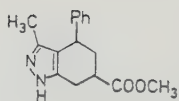
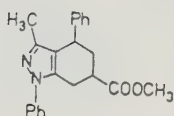
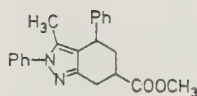
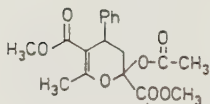
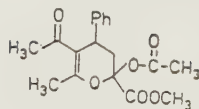
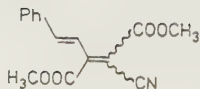
56

R₁ R₂

56a56b56c56d5859606162666869707173



2794,
19910396,
201106102,
202107105,
203108106,
203110109,
205112112,
206119115,
118,
207120113,
205121119,
207123127,
208

124129,
209125131,
210126131
210127133,
135,
211128133,
136,
212131139,
213

13. Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte: Schmelzpunktsbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli (Hersteller Fa. Büchi, Nr. 510); die Schmelzpunkte wurden nicht korrigiert.

CHN-Analysen: CHN-Elementaranalysator Rapid (Fa. Heraeus); ein Teil der Analysen wurde von der Fa. I. Beetz, Kronach ausgeführt.

Massenspektren: Massenspektrometer CH7 (Hersteller Varian).

IR-Spektren: Infrared-Spectrophotometer 710B (Fa. Perkin-Elmer) und Acculab 6 (Fa. Beckman).

^1H -NMR-Spektren: Kernresonanzspektrometer T-60 und A-60 (Hersteller Varian) und Kernresonanzspektrometer AM-360 MHz Aspect 3000 (Hersteller Bruker). Tetramethylsilan diente als interner Standard.

^{13}C -NMR-Spektren: Kernresonanzspektrometer WP 80
(Hersteller Bruker) und Kernresonanzspektrometer AM-360 MHz Aspect 3000 (Hersteller Bruker). Tetramethylsilan diente als interner Standard.

UV-Spektren: UV-Spektrophotometer Uvikon 810
(Fa. Kontron); 1cm Quarzküvetten,
nm-Werte.

Flash-

Chromatographie: Füllmaterial Kieselgel 60,
Korngröße 0,040 - 0,063mm
(Fa. Merck).

Dickschicht-

Chromatographie: PSC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F₂₅₄
Schichtdicke 2mm (Fa. Merck).

14. Experimentelle Angaben zu den chemischen Untersuchungen

3-Morpholinobiphenyl-1-carbonsäuremethylester (28)

6,7g(35,3mmol) 22 wurden in 50ml Methanol absol. suspendiert, auf -15°C gekühlt und mit N_2 begast. Dann wurden 5,3g(41,4mmol) 25 in 25ml Methanol absol. zutropft. Nachdem man über Nacht gerührt hatte, wurde kristallisiert. Farblose Kristalle. Smp. $111-112^{\circ}\text{C}$, Ausbeute 2,1g (20%).

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (297.4) Ber. C 72.7 H 6.44 N 4.7

Gef. C 72.5 H 6.57 N 4.6

IR(KBr): 1730 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.84-7.20 (m; 8H), 4.02-3.77 (m; 7H), 3.40-3.16 (m; 4H).

MS (70eV): m/e = 297 (100% M^+), 266 (8%).

3,4-Dihydro-2-methyl-2-morpholino-4-(4-nitrophenyl)-2H-pyran-6-carbonsäuremethylester (29)

1,64g (7mmol) 23 wurde in 20ml Methanol absol. und 50ml Dioxan absol. suspendiert, auf -15°C gekühlt und mit N_2 begast. Dann wurde 1g (7,5mmol) 25 in 25ml Methanol

absol. zugetropft und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittelgemisch wurde am Rotationsverdampfer entfernt, das gelbbraune Öl kristallisierte aus Methanol in der Kälte. Hellgelbe Kristalle, Smp. 105-106°C, Ausbeute 0,67g (26%).

$C_{18}H_{22}N_2O_6$ (362.4) Ber. C 59.7 H 6.12 N 7.7

Gef. C 59.6 H 6.14 N 7.6

IR (KBr): 1720 (C=O), 1640 (C=C).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.30 (d; J = 9Hz, 2H), 7.46 (dt; J = 9Hz, 2H), 6.20 (m; 1H), 3.87 (s; 3H), 3.80-3.48 (m; 4H), 3.40-3.0 (m; 1H), 2.93-2.4 (m; 4H), 2.4-1.8 (m; 2H), 1.49 u. 1.39 (2s; 3H).

MS (70eV): m/e = 362 (60% M^+), 303 (100%), 275 (67%).

3-Morpholino-6-methyloxalyl-5,7-di(4-chlorphenyl)bicyclo[2,2,2]-oct-2-en-1-carbonsäuremethylester (34)

2,24g (10mmol) 24 wurden in 25ml Methanol absol. suspendiert, auf -15°C gekühlt und mit N_2 begast. Dann wurde 1,45g (11,4mmol) 25 in 25ml Methanol absol. zugetropft. Es wurde über Nacht gerührt. Farbl. Kristalle Smp. 147°C, Ausbeute 0,51g (18%).

$C_{29}H_{29}NO_6Cl_2$ (558.5) Ber. C 62.4 H 5.23 Cl 12.7

N 2.5 Gef. C 62.5 H 5.26 Cl 12.7 N 2.7

IR (KBr): 1720 (C=O), 1618 (C=C).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 7.45\text{--}7.0$ (m; 8H), 5.4 (d; 1H), 4.06 (dd; 1H), 3.8 (s; 3H), 3.75 (s; 3H), 3.63–3.2 (m; 6H), 2.95–2.58 (m; 2H), 2.58–2.2 (m; 4H), 1.88–1.63 (m; 1H).

MS (70eV): $m/e = 559$ (M^+).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 33.92$ (q), 43.45 (d), 46.54 (t), 46.68 (t), 48.62 (d), 51.34 (s), 52.55 (q), 52.58 (d), 53.05 (d), 66.50 (t), 100.25 (d), 128.18 (d), 128.46 (d), 128.99 (d), 129.33 (d), 132.36 (s), 132.86 (s), 141.56 (s), 143.05 (s), 149.09 (s), 161.53 (s), 174.92 (s), 195.21 (s).

Synthese von 36, 38 und 39 durch Mannich-Robinson-Reaktion im sauren Milieu

2,25g (19,4mmol) Acetessigsäuremethylester 35 wurden in 50ml Benzol gelöst. 0,2ml konz. Schwefelsäure wurde zugetropft, ebenso eine Lösung von 3,63g (19,4mmol) 22 in 50ml Benzol. Es wurde mit N_2 begast und 17h rück-

fließend erhitzt. Anschließend wurde der Ansatz mit 200ml 5proz. KOH-Lsg. und 60ml Wasser ausgeschüttelt. Die Benzolphase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, Benzol wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das zurückbleibende Öl wurde in n-Hexan in der Wärme gelöst. Im Eisfach fielen farblose Kristalle aus. Smp. $59-60^\circ\text{C}$, Ausbeute an 39 = 1,59g (28%).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (288.3) Ber. C 66.7 H 5.59 Gef. C 66.7
H 5.58

IR (KBr): 1740 u. 1715 (C=O), 1680 u. 1630 (C=C).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ = 7.29 (s; 5H), 6.3 (d; 1H),
4.52 (d; 1H), 3.8 (s; 3H), 3.59 (s; 3H), 2.43 (s; 3H).

MS (70eV): m/e = 288 (M^+).

In Methanol fallen die farblosen Kristalle des Tautomerengemisches 36 aus. Smp. $106-109^\circ\text{C}$.

Ausbeute 720mg (13%).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (288.3) Ber. C 66.7 H 5.59 Gef. C 66.7
H 5.60

IR (KBr): 3400-3230 (OH), 1710 u. 1670 (C=O), 1650 u. 1625 (C=C).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 12.37 u. 12.03 (s; OH, H/D-Tausch), 7.23 (s; 5H), 7.09 u. 6.94 (m; 1H), 4.54 u. 4.14 (dd; 1H), 3.98-3.45 (m; 6H), 3.37 u. 2.98 (dd; 1H).
MS (70eV): m/e = 288 (M^+).

Die wäbrig alkalische Phase wird mit Eis gekühlt und mit 2n Salzsäure angesäuert (pH = 1). Mit Diethylether wird mehrmals extrahiert, die vereinigten Etherphasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Der Ether wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Öl kristallisiert aus Diisopropylether. Ausbeute am Tautomerengemisch 38 0,31g (6%). Smp. 179-181°C. Hellgelbe Kristalle.
 $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (274.3) · Ber. C 65.7 H 5.14 Gef. C 65.6 H 5.19

IR (KBr): 3600-3200 (OH), 1690 u. 1655 (C=O), 1630 (C=C).
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 u. $d_6\text{DMSO}$): δ (ppm) = 12.4 u. 12.1 (s; OH, H/D-Tausch), 9.44-8.64 (COOH, H/D-Tausch), 7.68-6.73 (m; 6H), 4.63-2.43 (m; 7H).
MS (70eV): m/e = 274 (100% M^+), 229 (35%), 215 (34%).

Synthese von 36 und 38 durch Mannich-Robinson-Reaktion
im alkalischen Milieu

10g (52,6mmol) 22 und 6,11g (52,7mmol) Acetessigsäuremethylester 35 werden in 200ml Methanol absol. gelöst. Anschließend wird auf -10°C gekühlt, mit N_2 begast und 2,53g (110mmol) Natrium in 50ml Methanol absol. zuge-
tropft. Man rührt über Nacht. Am nächsten Tag wird Methanol am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rück-
stand wird mit 250ml Wasser versetzt und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformphasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Chloroform wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Öl kristallisiert in Methanol. Ausbeute am Tautomerengemisch 36 = 2,48g (32%), Smp. $106-109^{\circ}\text{C}$.

Die wäßrig alkalische Phase wird mit Eis gekühlt, mit Salzsäure angesäuert ($\text{pH} = 1$) und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformphasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, Chloroform wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Öl kristallisiert in Diisopropylether. Ausbeute vom Tautomerengemisch 38 = 1,16g (8%), Smp. $179-181^{\circ}\text{C}$.

2-Acetyloxy-6-phenyl-1,3-cyclohexadien-1,4-dicarbon-
säuredimethylester (40) und 4-(Acetyloxy-methoxy-me-
thylen)-3-oxo-5-phenyl-1-cyclohexen-1-carbonsäure-
methylester (41)

1,37g (4,8mmol) 36 und 0,39g (4,8mmol) Natriumacetat werden in 30ml Acetanhydrid unter N₂-Begasung 2h auf 100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf eine Eis/Wasser- Mischung gegossen und mehrmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Der Ether wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Öl kristallisiert in Diisopropylether. Smp. 79-82°C, Ausbeute 0,67g (43%). Farbl. Kristalle.

C₁₈H₁₈O₆ (330.3) Ber. C 65.5 H 5.49 Gef. C 65.4
 H 5.44

IR (KBr): 1770 u. 1710 (C=O), 1660 (C=C).

¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm)= 7.29 (s; 5H), 6.87 (m; 1H),
 4.75 u. 4.3 (m; 1H), 3.65 (m; 6H), 3.3 u. 3.0 (m; 2H),
 2.29 u. 2.24 (s; 3H).

MS (70eV): m/e= 330 (77% M⁺), 299 (61%), 298 (54%),
 256 (100%).

Synthese des Tautomerengemisches 38 , bestehend aus:
2-Hydroxy-4-methoxycarbonyl-5-phenyl-1,3-cyclohexa-
dien-1-carbonsäure,
4(Hydroxymethoxymethylen)-3-oxo-5-phenyl-1-cyclo-
hexen-1-carbonsäure und
4-Methoxycarbonyl-3-oxo-5-phenylcyclohexen-1-carbon-
säure

500mg (1,7mmol) 36 werden in einem Gemisch aus 20ml Dioxan und 20ml 18proz. Salzsäure 3h rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittelgemisch wird am Rotationsverdampfer entfernt, das zurückbleibende Öl mit Chloroform extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Chloroform wird am Rotationsverdampfer entfernt, der zurückbleibende Kristallbrei aus Diisopropylether umkristallisiert. Hellgelbe Kristalle , Smp. $179-181^\circ\text{C}$. Ausbeute 280mg (60%).

1-Hydroxy-3-oxo-5-phenylcyclohexan-1,4-dicarbonsäure (42)

720mg (2,5mmol) 36 werden mit 1,4g KOH (gepulvert) und 8g Methanol absol. 1h rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, das zurückbleibende Öl mit 2n Salzsäure angesäuert. Die Carbonsäure wird mit Ether extrahiert, die Etherphase über Na_2SO_4 getrocknet und der Ether anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Das Öl kristallisiert aus Chloroform. Smp. 125°C , Ausbeute 200mg (29%).
 $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_6$ (278.3) Ber. C 60.4 H 5.07 Gef. C 60.4 H 5.15

IR (KBr): 3600-2200 (COOH), 1700 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{DMSO}$): δ (ppm) = 7.4 (m; 5H), 4.23-2.27 (m; 6H).

MS (70eV): m/e = 278 (M^+).

1-Methoxycarbonyl-3-oxo-5-phenylcyclohexen-4-carbonsäuretert.-butylester (44) und

4-Tert.-butyloxycarbonyl-1-hydroxy-3-oxo-5-phenylcyclohexan-1-carbonsäure (45)

Zu 3,16g (20mmol) Acetessigsäuretert.-butylester 43 in 50ml Methanol absol. wird 230mg (10mmol) Natrium in 20ml Methanol absol. getropft. Dann wird im Eis-

bad gekühlt und mit N_2 begast. Bei $-10^\circ C$ wird eine methanolische Lösung von 3,8g (20mmol) 22 zugetropft und übers Wochenende auf Raumtemperatur gerührt. Methanol wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Ether aufgenommen und mehrmals mit Wasser gewaschen. Die Etherphase wird über Na_2SO_4 getrocknet, der Ether wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Öl kristallisiert aus Diisopropylether. Farbl. Kristalle. Smp. $118-121^\circ C$, Ausbeute an 44 430mg (7%).

$C_{19}H_{22}O_5$ (330.4) Ber. C 69.1 H 6.71 Gef. C 69.1 H 6.72

IR (KBr): 1730 u. 1675 ($C=O$).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.37 (s; 5H), 6.94 (m; 1H), 3.89 (s; 3H), 3.63 (dd; 2H), 3.1-2.6 (m; 2H), 1.27 (s; 9H).

MS (70eV): m/e = 330 (19% M^+), 273 (69%), 229 (100%).

Die vereinigten Wasserphasen werden mit 2n Salzsäure angesäuert und mit Ether extrahiert. Ether wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Öl wird über eine Kieselgelsäule (Ether dient als Laufmittel) gereinigt. Das Öl kristallisiert in Chloroform. Farblose Kristalle. Smp. $168-169^\circ C$, Ausbeute an 45 = 470mg (7%).

$C_{18}H_{22}O_6$ (334.4) Ber. C 64.7 H 6.63 Gef. C 64.3 H 6.68

IR (KBr): 3435 (OH), 3385 (OH), 1740 (C=O), 1695 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$): δ (ppm) = 7.37 (s; 5H), 4.19-4.41 (m; 6H), 1.18 (s; 9H).

MS (70eV): m/e = 334 (7% M^+), 316 (14%), 278 (100%), 260 (70%).

Synthese von 13 aus 44

33mg (0,1 mmol) 44 wurden mit 6,8mg (0,05mmol) ZnCl_2 in 2ml Eisessig 90min rückfließend erhitzt. Eisessig wurde am Rotationsverdampfer entfernt, das zurückbleibende Öl in Ether aufgenommen und mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die Etherphase wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Ether wird am Rotationsverdampfer entfernt, das Öl kristallisiert. Farblose Kristalle, Smp. 68-70°C, Ausbeute 18mg (77%).

2-Acetyl-5-oxo-3-phenylhexandisäuredimethylester (46)

Zu 5,8g (50mmol) Acetessigsäuremethylester 35 in 50ml Methanol absol. wird eine Lösung von 25mg (1,09mmol) Natrium in 5ml Methanol absol. getropft. Bei -15°C

wird eine Lösung aus 9,5g (50mmol) 22 und 250ml Methanol absol. zugetropft und über Nacht gerührt. Am nächsten Tag wird Methanol am Rotationsverdampfer entfernt, der ölige Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die Chloroformphase wird über Na_2SO_4 getrocknet, Chloroform wird am Rotationsverdampfer entfernt. Zurück bleibt ein weißer Feststoff, der aus Ether umkristallisiert wird. Farblose Kristalle, Smp. $104-106^\circ\text{C}$, Ausbeute 7,0g (46%).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_6$ (306.3) Ber. C 62.7 H 5.92 Gef. C 62.5 H 5.89

IR (KBr): 1735 u. 1710 ($\text{C}=\text{O}$).

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.24 (s;5H), 3.88 (m;2H), 3.80 (s;3H), 3.48 (s;3H), 3.25 (d;2H), 2.24 (s;3H).

Ms (70eV): m/e = 306 (23% M^+), 247 (100%), 229 (91%).

Synthese des Tautomerengemisches 36, bestehend aus:

2-Hydroxy-6-phenyl-1,3-cyclohexadien-1,4-dicarbon-
säuredimethylester,

4(Hydroxymethoxymethylen)-3-oxo-5-phenyl-2-cyclo-
hexen-1-carbonsäuremethylester und

3-Oxo-5-phenyl-cyclohexen-1,4-dicarbon-säuredimethyl-
ester

6,12g (20mmol) 46 und 3,8g (20mmol) p-Toluolsulfon-

säuremonohydrat werden in 200ml Benzol 1h am Wasserabscheider rückfließend erhitzt. Der Ansatz wird mit Wasser gewaschen und die Benzolphase über Na_2SO_4 getrocknet. Benzol wird am Rotationsverdampfer entfernt. Zurück bleibt ein hellgelber Feststoff. Farblose Kristalle aus Methanol, Smp. $106-109^\circ\text{C}$, Ausbeute = 4,3g (74%).

2-Acetyl-5-methoxycarbonyl-5-oxo-3-phenylpentansäure-tert.-butylester (47)

Zu 7,9g (50mmol) Acetessigsäuretert.-butylester 43 in 40ml Methanol absol. wird die Katalysatorlösung (50mg Natrium in 10ml Methanol absol.) getropft. Bei -10°C wird eine methanolische Lösung von 9,5g (50mmol) 22 zugetropft. Man rührt über Nacht, entfernt das Methanol am Rotationsverdampfer, nimmt das Öl in Ether auf und wäscht mit Wasser. Die Etherphase wird über Na_2SO_4 getrocknet, der Ether am Rotationsverdampfer entfernt, das Öl in Diisopropylether gelöst und ins Gefrierfach gestellt. Farblose Kristalle, Smp. $77-82^\circ\text{C}$, Ausbeute = 50%.

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_6$ (348.4) Ber. C 65.5 H 6.94 Gef. C 65.5
H 6.92

IR (KBr): 1730 u. 1710 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 7.3$ (s; 5H), 3.8 (m; 5H), 3.23 (m; 2H), 2.25 u. 1.97 (s; 3H), 1.45 u. 1.11 (s; 9H).

MS (70eV): $m/e = 349$ (M^+).

3-Oxo-5-phenylcyclohexen-1-carbonsäuremethylester (13)

10g (28,7mmol) 47 wird mit 1,95g Zinkchlorid in 500ml Eisessig 1h rückfließend erhitzt. Der Eisessig wird am Rotationsverdampfer entfernt, das Öl in Ether aufgenommen und mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen. Die Etherphase wird über Na_2SO_4 getrocknet, der Ether wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Öl wird in Diisopropylether gelöst und ins Eisfach gestellt. Es fallen farblose Kristalle in einer Ausbeute zwischen 50% und 70% an. Das Öl kann auch durch Flash-Chromatographie gereinigt werden (Kieselgel; n-Hexan : Ethylacetat = 7 : 3). Smp. 69-71°C.

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (230.3) Ber. C 73.0 H 6.13 Gef. C 73.1 H 6.00

3-Oxo-5-phenylcyclohexan-1-carbonsäuremethylester (48)

5,95g (25,9mmol) 13 wird mit 595mg Pd-C 10% in 50ml THF absol. 30min bei 3bar hydriert. Pd-C wird abfiltriert, THF am Rotationsverdampfer entfernt. Das zurückbleibende Öl wird durch Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel; n-Hexan : Ethylacetat = 7 : 3). Das Elutionsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Zurück bleibt ein weißer Feststoff. Smp. 77°-78°C, Ausbeute 2,36g (39%).

C₁₄H₁₆O₃ (232.3) Ber. C 72.4 H 6.94 Gef. C 72.4
H 7.03

IR (KBr): 1735 u. 1710 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 7.34 (s;5H), 3.74 (s;3H),
3.6-1.5 (m;8H).

MS (70eV): m/e = 232 (100% M⁺), 201 (58%), 173 (92%).

3-Oxo-5-phenylcyclohexan-1-carbonsäuremethylester (48)

94,2 mg (0,41 mmol) 20 wird mit 9,4 mg Pd-C 10% in THF abs. 30 min. bei 3 bar hydriert. Pd-C wird abfiltriert, THF am Rotationsverdampfer entfernt. Das

Öl wird durch Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel; n-Hexan : Ethylacetat = 7 : 3). Das gereinigte Öl kristallisiert. Smp. 74°C , Ausbeute = 58 mg (61%).
 IR (KBr): 1735 u. 1715 ($\text{C}=\text{O}$).
 MS (70 eV): $m/e = 232$ (M^+).

3-Amino-5-phenylcyclohexan-1-carbonsäuremethylester (54)

Ein Lösung von 1,16g (5mmol) 48, 3,85g (50mmol) Ammoniumacetat, 221mg (3,5mmol) NaBH_3CN und 5g Molekularsieb $\overset{\text{O}}{\text{3A}}$ in 50ml Methanol absol. läßt man sechs Tage stehen, filtriert das Molekularsieb ab und entfernt das Methanol am Rotationsverdampfer. Das Öl wird mit 2n Natronlauge alkalisiert und mehrmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, der Ether wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohöl wird einer Kugelrohrdestillation unterworfen. Sdp. $230^{\circ}\text{C}/1,2 \times 10^{-2}$ mbar. Das Öl erstarrt: Smp. $46-48^{\circ}\text{C}$, Ausbeute 544mg (47%).

$C_{14}H_{19}NO_2$ (233.3) Ber. C 72.1 H 8.21 N 6.0

Gef. C 72.2 H 8.28 N 5.5

IR (NaCl): 1730 (C=O).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.3 (s; 5H), 3.7 (s; 3H),
3.4-0.6 (m; 9H), 1.45 (s; 2H, H/D-Tausch).

MS (70eV): m/e = 233 (M^+).

3-Anilino-5-phenylcyclohexan-1-carbonsäuremethylester (55)

Eine Lösung aus 2,79g (30mmol) Anilin, 2ml (10mmol) 5n methanolische Salzsäure, 1,16g (5mmol) 48, 189mg (3mmol) $NaBH_3CN$ und 5g Molekularsieb $3\text{\AA}$ in 25ml Methanol absol. läßt man drei Tage stehen, filtriert das Molekularsieb ab und entfernt das Methanol am Rotationsverdampfer. Das zurückbleibende Öl wird mit 2n Natronlauge alkalisiert und mehrmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Ether wird am Rotationsverdampfer entfernt, überschüssiges Anilin abdestilliert. Der Kristallbrei wird aus Diisopropylether umkristallisiert. Farblose Kristalle, Smp. 115-120°C, Ausbeute = 1,55g (50%).

$C_{20}H_{23}NO_2$ (309.4) Ber. C 77.6 H 7.49 N 4.5

Gef. C 77.6 H 7.44 N 4.6

IR (KBr): 3400 (NH), 1720 (C=O).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.65-6.49 (m; 10 H), 4.14-0.67

(m; 9H), 3.7(s; 3H), 3.09 (s; NH, H/D-Tausch).

MS (70eV): m/e = 309 (M^+).

N,N-Dialkylamino-5-phenylcyclohexan-1-carbonsäure-
methylester (56)

Allgemeine Vorschrift für die Herstellung tertiärer
Amine:

Eine Lösung aus 30mmol eines sekundären Amins, 2ml
(10mmol) 5n methanolischer Salzsäure, 1,16g (5mmol)
48, 221mg (3,5mmol) $NaBH_3CN$ und 5g Molekularsieb 3A^o
in 25ml Methanol absol. läßt man drei Tage stehen,
filtriert das Molekularsieb ab und entfernt das
Methanol am Rotationsverdampfer. Das zurückbleibende
Öl wird mit 2n Natronlauge alkalisiert und mehrmals
mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Etherphasen
werden über Na_2SO_4 getrocknet, der Ether wird am

Rotationsverdampfer entfernt, das überschüssige Amin abdestilliert. Das Rohöl wird einer Kugelrohrdestillation unterworfen.

3-Dimethylamino-5-phenylcyclohexan-1-carbonsäuremethylester (56a)

Sdp. $210^{\circ}\text{C}/2.2 \times 10^{-2}\text{mbar}$. Ausbeute 870mg (67%).

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (261.4) Ber. C 73.5 H 8.87 N 5.4

Gef. C 73.2 H 8.65 N 5.9

IR (NaCl): 1730 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.3 (ss;5H), 3.7 (ss;3H), 3.33-0.7(m;9H), 2.3(ss;6H).

MS (70eV): m/e = 261 (M^+).

3-Diethylamino-5-phenylcyclohexan-1-carbonsäuremethylester (56b)

Sdp. $220^{\circ}\text{C}/5 \times 10^{-2}\text{mbar}$. Ausbeute 680mg (47%).

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (289.4) Ber. C 74.7 H 9.40 N 4.8

Gef. C 74.7 H 9.33 N 4.8

IR (NaCl): 1730 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.3 (s;5H), 3.68 (s;3H), 3.47-0.73 (m; 19H).

MS (70eV): m/e = 289 (M^+).

3-Piperidino-5-phenylcyclohexan-1-carbonsäure-
methylester (56c.)

Sdp. $245^{\circ}\text{C}/10^{-2}\text{mbar}$. Ausbeute 604mg (40%).

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (301.4) Ber. C 75.7 H 9.03 N 4.7

Gef. C 75.7 H 8.89 N 4.8

IR (NaCl): 1730 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 7.23$ (s; 5H), 4.80-0.54 (m; 19H), 3.67 (s; 3H).

MS (70eV): $m/e = 301$ (M^+).

3(4-Methylpiperazino)-5-phenylcyclohexan-1-carbon-
säuremethylester (56d)

Smp. (als Dibenzoyl-L(+)-tartrat) $116-121^{\circ}\text{C}$.

Ausbeute 740mg (47%).

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ (316.4) Ber. C 72.1 H 8.92 N 8.9

Gef. C 71.8 H 8.62 N 9.5

IR (NaCl): 1730 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 7.3$ (s; 5H), 3.7 (s; 3H), 3.50-0.73 (m; 20 H).

MS (70eV): $m/e = 316$ (M^+).

5,5'-Diphenyl-3,3'-azinodicyclohexan-1-carbonsäure-methylester (62)

1,04g (4,5mmol) 48 wird mit 267mg (5,3mmol) Hydrazinhydrat in Toluol 2h am Wasserabscheider erhitzt. Toluol wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Öl kristallisiert aus Aceton. Farblose Kristalle.

Smp. 191-193°C, Ausbeute 200mg (19%).

$C_{28}H_{32}N_2O_4$ (460.6) Ber. C 73.0 H 7.00 N 6.1

Gef. C 72.9 H 6.99 N 6.2

IR (KBr): 1730 (C=O), 1640 (C=N).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.27 (s; 10 H), 3.66 (s; 6H), 3.55-1.40 (m; 16H).

MS (70eV): m/e = 460 (M^+).

3-Hydroxy-5-phenylcyclohexan-1-carbonsäuremethylester (66)

1,16g (5mmol) 48 und 378mg (10mmol) $NaBH_4$ werden in 20ml Methanol absol. 17h gerührt. Methanol wird am Rotationsverdampfer entfernt, das Öl in Methylenchlorid aufgenommen und mit NH_4Cl -Lösung und Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Methylenchlorid wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Öl kristallisiert im Kühlschrank. Farblose Kristalle. Smp. 55-61°C.

Ausbeute 1,0g (85%).

$C_{14}H_{18}O_3$ (234.3) Ber. C 71.8 H 7.74 Gef. C 71.6
H 7.87

IR (NaCl): 3400 (OH), 1730 (C=O).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm)= 7.32 (s;5H), 4.27 (m;1H),
3.73 (s;3H), 3.34-0.80 (m;8H), 1.82 (s;OH, H/D-Tausch).
MS (70eV): m/e= 234 (M^+).

7-Oxo-5-phenylazepan-3-carbonsäuremethylester (58)
und

2-Oxo-6-phenylazepan-4-carbonsäuremethylester (59)

851mg (3,7mmol) 48 und 325mg (5mmol) NaN_3 werden in
30ml Eisessig gelöst. Man tropft 0,55ml H_2SO_4 conc. zu
und rührt über Nacht. Der Ansatz wird mit 10 proz.
 Na_2CO_3 -Lösung auf pH= 8-9 gebracht und mehrmals mit
Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroform-
phasen werden mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4
getrocknet. Chloroform wird am Rotationsverdampfer
entfernt. Zurück bleibt ein weißer Feststoff, der aus
Essigester umkristallisiert wird. Farblose Kristalle,
Smp. 138-142°C. Ausbeute 750mg (83%).

$C_{14}H_{17}NO_3$ (247.3) Ber. C 68.0 H 6.93 N 5.7
Gef. C 68.0 H 6.96 N 5.4

IR (KBr): 3340 (NH), 3240 (NH), 1738 u. 1670 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.3-7.0 (m; 5H), 6.15 (s; 1H),
3.62 u. 3.61 (s; 3H), 3.54-3.46 (m; 1H), 3.16 (dd; 1H),
2.95-2.55 (m; 4H), 2.35 (d; 1H), 1.92 (dd; 1H).

MS (70eV): m/e = 247 (M^+).

(5-Phenyl-3-azepanyl)methanol (60) und

(6-Phenyl-4-azepanyl)methanol (61)

Zu einer Suspension von 1,96g (53mmol) LiAlH_4 in 20ml THF absol. läßt man unter Rühren und Kühlen 1,39g (5,6mmol) 58 und 59 in 25ml THF absol. zutropfen. Nach 1h Rühren bei Raumtemperatur und 3h Rückfluß-kochen wird das überschüssige LiAlH_4 mit 20ml Essig-ester und 50ml NH_4Cl -Lösung zerstört. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit THF gewaschen und verworfen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Öl wird in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Chloroform wird am Rotationsverdampfer entfernt, das Öl durch Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel; $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_3$ 25 proz. = 4 : 35 : 1). R_f = 0,2. Ausbeute 62mg (5%).

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}$ (205.3) Ber. C 76.1 H 9.33 N 6.8

Gef. C 75.8 H 9.75 N 6.6

IR (NaCl): 3300 (OH).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 7.33$ u. 7.30 (s; 5H), 3.80 (s; OH u. NH, H/D-Tausch), $3.7-2.6$ (m; 7H), $2.4-1.5$ (m; 5H).
 MS (70eV): $m/e = 205$ (M^+).

3,4-Dimethyl-7-oxo-9-phenylbicyclo [4,4,0] -dec-3-en-1-carbonsäuremethylester (68) und
6-Oxo-2-phenylcyclohexen-4-carbonsäuremethylester (70)

$1,15\text{g}$ (5mmol) 13 und 615mg (7,5mmol) Dimethylbutadien (67) werden in einem Druckgefäß 72h auf 180°C erhitzt. Die Reaktionsprodukte 68 und 70 werden durch Flash-Chromatographie getrennt (Kieselgel; n-Hexan : Ethylacetat = 7 : 3).

Ausbeute an 68 = 733mg (47%). Weißer Feststoff, Smp. $127-132^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (312.4) Ber. C 76.9 H 7.74 Gef. C 76.9 H 7.88

IR (KBr): 1715 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 7.36$ (s; 5H), 3.73 (s; 3H), $3.6-1.8$ (m; 10 H), 1.64 (s; 6H).

MS (70eV): $m/e = 312$ (M^+).

Ausbeute an 70 = 541mg (47%). Hellgelber Feststoff, Smp. $40-41^\circ\text{C}$.

$C_{14}H_{14}O_3$ (230.3) Ber. C 73.0 H 6.13 Gef. C 72.9
H 6.24

IR (NaCl): 1730 u. 1680 (C=O).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.53 (m; 5H), 6.5 (s; 1H),
3.8 (s; 3H), 3.6-2.5 (m; 5H).

MS (70eV): m/e = 230 (M^+).

3,4-Dimethyl-7-hydroxy-9-phenylbicyclo[4,4,0]-dec-5-en-
1-carbonsäuremethylester (69)

702mg (2,25mmol) 68 wird mit 85,05mg (2,25mmol)
 $NaBH_4$ in 30ml Acetonitril 1h gerührt. Acetonitril wird
am Rotationsverdampfer entfernt, das Öl in Methylen-
chlorid aufgenommen und mehrmals mit NH_4Cl -Lösung und
Wasser gewaschen. Die Methylenchloridphase wird über
 Na_2SO_4 getrocknet. Methylenchlorid wird am Rotations-
verdampfer entfernt. Reinigung durch Flash-Chromato-
graphie (Kieselgel; n-Hexan : Ethylacetat = 7 : 3).
Farbloses Öl, Ausbeute 438mg (62%).

$C_{20}H_{26}O_3$ (314.4) Ber. C 76.4 H 8.34 Gef. C 76.5
H 8.27

IR (NaCl): 3540 u. 3440 (OH), 1730 (C=O).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.3 (s; 5H), 4.2 (m; 1H), 3.70
u. 3.68 (s; 3H), 3.5-0.7 (m; 10 H), 2.27 (s; OH, H/D-

Tausch), 1.7 (s;3H), 1.65 (s;3H).

MS (70eV): m/e= 314 (M^+).

6-Hydroxy-2-phenylcyclohexen-4-carbonsäuremethyl-
ester (71)

300mg (1,3mmol) 70 und 98mg (2,6mmol) NaBH_4 werden in 20ml Methanol absol. 5h gerührt. Methanol wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Öl wird in Methylenchlorid aufgenommen und mit NH_4Cl -Lösung und Wasser gewaschen. Die Methylenchloridphase wird über Na_2SO_4 getrocknet. Methylenchlorid wird am Rotationsverdampfer entfernt. Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; n-Hexan : Ethylacetat = 7 : 3). Farbloses Öl.

Ausbeute= 130mg (43%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (232.3) Ber. C 72.4 H 6.94 Gef. C 72.4

H 6.90

IR (NaCl): 3400 (OH), 1745 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm)= 7.73-7.20 (m;5H), 6.23 (s;1H), 4.53 (s;1H), 3.80 (s;3H), 3.2-1.6 (m;5H), 2.4 (s;OH, H/D-Tausch).

MS (70eV): m/e= 232 (28% M^+), 215 (28%), 201 (8%), 155 (100%).

3,4-Dimethyl-7-oxo-9-phenylbicyclo[4,4,0]-dec-3-en-1,8-dicarbonsäuredimethylester (73)

567mg (2mmol) 36 werden mit 984mg (12mmol) Dimethylbutadien (67) in einem Druckgefäß 40 h auf 180°C erhitzt. Beim Abkühlen fallen farblose Kristalle aus. Smp. 165-167°C. Ausbeute 170mg (23%).

C₂₂H₂₆O₅ (370.5) Ber. C 71.3 H 7.08 Gef. C 71.3
H 7.08

IR (KBr): 1740 u. 1710 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 7.43 (s; 5H), 3.78 (s; 3H), 3.65 (s; 3H), 4.03-1.80 (m; 9H), 1.65 (s; 6H).

MS (70eV): m/e = 370 (97% M⁺), 338 (67%), 311 (61%), 279 (100%).

3-Hydroxy-5-phenylcyclohexen-1-carbonsäuremethylester (78)

4,6g (20mmol) 13 und 1,51g (40mmol) NaBH₄ werden in 50ml Methanol absol. 1h bei Raumtemperatur gerührt. Methanol wird am Rotationsverdampfer entfernt, das Öl in Methylenchlorid aufgenommen und mit NH₄Cl-Lösung und Wasser gewaschen. Die Methylenchloridphase wird über Na₂SO₄ getrocknet, Methylenchlorid am Rotationsverdampfer entfernt. Das Öl wird einer Kugel-

rohrdestillation unterworfen. Farbloses Öl, Sdp.:
 $215^{\circ}\text{C}/6 \times 10^{-3}\text{mbar}$. Ausbeute 1,9g (41%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (232.3) Ber. C 72.4 H 6.94 Gef. C 72.8
 H 6.51

IR (NaCl): 3400 (OH), 1710 (C=O), 1650 (C=C).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.33 (s; 5H), 6.97 (s; 1H),
 4.63 (m; 1H), 3.77 (s; 3H), 3.63-1.23 (m; 5H), 2.30 u.
 2.22 (s; OH, H/D-Tausch).

MS (70eV): $m/e = 232$ (M^+).

6-Phenyl-1,3-cyclohexadien-2-carbonsäuremethylester (80)

1,9g (8,2mmol) 78 wird mit 385mg p-Toluolsulfonsäure-monohydrat in 30ml Toluol absol. 2h unter N_2 -Begasung am Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 5proz. NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Toluol wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Öl wird durch Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel; n-Hexan : Ethylacetat = 7 : 3). Farbloses Öl, Sdp. $210^{\circ}\text{C}/8 \times 10^{-3}\text{mbar}$.

Ausbeute 850mg (48%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (214.3) Ber. C 78.5 H 6.59 Gef. C 78.5
 H 6.62

IR (NaCl): 1710 (C=O), 1635 (C=C).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm)= 7.33 (s;5H), 7.13 (m;1H), 6.25 (d;2H), 3.77 (s;3H), 4.23-3.50 (m;1H), 2.98-2.23 (m;2H).

MS (70eV): m/e = 214 (92% M^+), 199 (8%), 183 (17%), 182 (13%), 155 (100%).

3-Phenylcyclohexen-1-carbonsäuremethylester (81)

214mg (1mmol) 80 werden mit 21,4mg Pd-C 10% in 20ml THF absol. 4h bei 3bar hydriert. Pd-C wird abfiltriert, THF am Rotationsverdampfer entfernt. Farbloses Öl, Ausbeute 181mg (85%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (216.3) Ber. C 77.8 H 7.46 Gef. C 77.7 H 7.51

IR (NaCl): 1720 (C=O), 1650 (C=C).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm)= 7.33 (s;5H), 7.1 (d;1H), 3.75 (s;3H), 4.1-1.1 (m;7H).

MS (70eV): m/e = 216 (M^+).

3-Phenylcyclohexan-1-carbonsäuremethylester (83)

3g (14mmol) 80 werden mit 300mg Pt-C 10% in Methanol absol. 20h bei 3bar hydriert. Pt-C wird abfiltriert, Methanol am Rotationsverdampfer entfernt. Das Öl wird durch Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel; n-Hexan : Ethylacetat = 9 : 1). Farbloses Öl.

Ausbeute 1,5g (49%).

$C_{14}H_{18}O_2$ (218.3) Ber. C 77.0 H 8.31 Gef. C 77.2
H 8.12

IR (NaCl): 1740 (C=O).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.33 (s; 5H), 3.76 u. 3.70 (s; 3H), 3.4-1.0 (m; 10 H).

MS (70eV): m/e = 218 (71% M^+), 187 (21%), 186 (22%), 159 (100%).

3-Phenylcyclohexan-1-carbonsäure (84)

1,51g (6,93mmol) 83 wird mit 40ml 1n Natronlauge und 40ml Dioxan 1h rückfließend erhitzt. Danach wird im Eisbad gekühlt und mit 2n Salzsäure angesäuert. Das Lösungsmittelgemisch wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Öl wird in Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die Methylenchloridphase wird

über Na_2SO_4 getrocknet, Methylenchlorid wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Öl wird durch Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel; Chloroform : Methanol = 8 : 2). Das Öl kristallisiert. Farblose Kristalle, Smp. $57-61^\circ\text{C}$. Ausbeute 700mg (50%).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (204.3) Ber. C 76.4 H 7.89 Gef. C 76.6
H 7.70

IR (NaCl): 3600-2200 (COOH), 1705 (C=O).

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 8.75-7.80 (COOH, H/D-Tausch),
7.18 u. 7.15 (s; 5H), 3.00-0.66 (m; 10 H).

MS (70eV): m/e = 204 (M^+).

5,6,7,8-Tetrahydro-5,9-methanobenzocycloocten-
10-(9H)-on (85)

700mg (3,43mmol) 84 wird mit 3g Thionylchlorid 30min erhitzt. Anschließend wird das überschüssige Thionylchlorid abdestilliert. Das Öl wird in 10ml Schwefelkohlenstoff gelöst und einer gekühlten (0°C) Mischung aus 3g Aluminiumchlorid und 50ml Schwefelkohlenstoff zugespritzt. Der Ansatz wird 90min bei 0°C gerührt, anschließend 30min bei Raumtemperatur. Schwefelkohlenstoff wird abdestilliert, das Öl mit 1n Natronlauge alkalisiert und mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert.

Die vereinigten Methylenchloridphasen werden mit 2n Natronlauge und Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Methylenchlorid wird am Rotationsverdampfer entfernt, das Öl durch Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel; n-Hexan : Ethylacetat = 7 : 3).

Sdp. $150^\circ\text{C}/0,1\text{Torr}$. Farbloses Öl, Ausbeute 170mg (27%).

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}$ (186.3) Ber. C 83.8 H 7.58 Gef. C 83.8

H 7.66

IR (NaCl): 1680 (C=O).

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 8.05 (d;1H), 7.50 (t;1H), 7.33 (t;1H), 7.24 (d;1H), 3.19 (s;1H), 2.75 (s;1H), 2.40-1.10 (m;8H).

MS (70eV): m/e = 186 (M^+).

5,6,7,8-Tetrahydro-5,9-methanobenzocycloocten-
10-(9H)-onoxim (86)

280 mg (1,5 mmol) 85 werden in 2,5 ml Ethanol gelöst. Diese Lösung wird mit einer erkalteten Lösung von 300 mg Hydroxylaminhydrochlorid in 1 ml Wasser und einer weiteren von 500 mg KOH in 1 ml Wasser versetzt und etwa 15 min. im Wasserbad erhitzt. Dann gießt man in 5 ml Wasser. Durch Ansäuern mit 2n Schwefelsäure fällt man das Oxim

aus , saugt ab und wäscht mit Ethanol und Wasser nach.
 Farblose Kristalle, Smp. 116°C , Ausbeute= 59 mg (20%).

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}$ (201.3)

IR (KBr): 3250 (OH)

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 8.02$ (dd, 1H), 7.27 (m, 3H),
 7.00 (breites s; OH, H/D-Tausch), 3.72 (m, 1H),
 3.07 (m, 1H), 2.44-0.70 (m, 8H).

MS (70 eV): $m/e = 201$ (M^+)

3-Oxo-5-phenylcyclohexan-1-carbonsäure (88)

770mg (3,3mmol) 48 wird in 40ml 1n Natronlauge und 50ml Dioxan 1h erhitzt. Danach wird der Ansatz auf 0°C gekühlt und mit 2n Salzsäure angesäuert. Das Lösungsmittelgemisch wird abdestilliert, der Rückstand in Ether aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die Etherphase wird über Na_2SO_4 getrocknet. Der Ether wird abdestilliert, das Öl durch Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel; Methylenchlorid : Methanol : Eisessig = 95 : 3 : 2). Das Öl kristallisiert in Methanol/Wasser. Farblose Kristalle, Smp. $94-96^{\circ}\text{C}$.
 Ausbeute 330mg (46%).

$C_{13}H_{14}O_3$ (218.3) Ber. C 71.5 H 6.47 Gef. C 71.5
H 6.51

IR (KBr): 3400-2400 (COOH), 1715 (C=O).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 9.02 (s; COOH, H/D-Tausch),
7.23 (s; 5H), 3.33-0.69 (m; 8H).

MS (70eV): m/e = 218 (M^+).

5,8-Dihydro-5,9-methanobenzocycloocten-7,10-(6H,9H)-
dion (89)

835mg (3,8mmol) 88 werden mit 3,13g Phosphorpentoxid und 6,26g 85proz. Phosphorsäure 7h auf 110°C erhitzt. Anschließend kühlt man ab, versetzt das schwarzbraune Reaktionsgemisch mit Eis und extrahiert die wäßrige Phase mehrmals mit Chloroform. Die vereinigten Chloroformphasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Chloroform wird abdestilliert, das Öl durch Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel; Chloroform : Ethanol = 95 : 5). Das Öl kristallisiert aus Diisopropylether. Farblose Kristalle. Smp. 94-97°C. Ausbeute 15,5mg (2%).

$C_{13}H_{12}O_2$ (200.2) Ber. C 78.0 H 6.04 Gef. C 77.9
H 6.09

IR (KBr): 1710 u. 1680 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.01 (dd; 1H), 7.53 (dt; 1H), 7.35 (dt; 1H), 7.25 (dd; 1H), 3.61 (t; 1H), 3.26 (t; 1H), 2.88 (dd; 1H), 2.77 (dd; 1H), 2.61 (m; 3H), 2.40 (dt; 1H).
 MS (70eV): m/e = 200 (M^+).

5-Acetyl-2,6-dioxo-4-phenylheptan-1-säuremethyl-
 ester (94)

6,6g (66 mmol) Acetylaceton (93) in 50 ml Methanol absol. wird unter N_2 -Begasung mit 40 mg Natrium in 8 ml Methanol absol. versetzt. Diese Lösung kühlt man auf -10°C ab und tropft 10,0 g (52,6 mmol) 22 in 220 ml Methanol absol. zu und rührt 20 h. Danach wird Methanol am Rotationsverdampfer entfernt, der ölige Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die Chloroformphase wird über Natriumsulfat getrocknet. Chloroform wird abdestilliert. Farblose Kristalle aus Ether. Smp. $93^\circ - 95^\circ\text{C}$. Ausbeute 6,58g (43%).

$C_{16}H_{18}O_5$ (290.3) Ber. C 66.2 H 6.25 Gef. C 66.1
H 6.21

IR (KBr): 1750 u. 1730 u. 1690 (C=O);

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm)= 7.27 (s, 5H), 4.20 (m, 2H),
3.80 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.87 (s, 3H).

MS (70 eV): m/e= 290 (1%, M^+), 247 (100%).

4-Acetyl-3-hydroxy-5-phenylcyclohexa-1,3-dien-
1-carbonsäuremethylester (95)

2,9g (10mmol) 94 und 682mg (5mmol) Zinkchlorid werden
in 150ml Eisessig 3h erhitzt. Anschließend wird der
Eisessig abdestilliert und der ölige Rückstand in
Ether aufgenommen und mehrmals mit 5proz. $NaHCO_3$ -Lösung
und NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4
wird der Ether abdestilliert. Gelborange Kristalle aus
Diisopropylether. Smp. 110-112°C. Ausbeute 1,32g (49%).

$C_{16}H_{16}O_4$ (272.3) Ber. C 70.6 H 5.92 Gef. C 70.6
H 5.90

IR (KBr): 3700-3200 (OH), 1720 (C=O), 1650 (C=C).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm)= 15.82 (s; OH, H/D-Tausch),
7.32 (s; 5H), 7.1 (t; 1H), 4.13 (t; 1H), 3.78 (s; 3H),
3.03 (dd; 2H).

MS (70eV): $m/e = 272$ (100% M^+), 257 (73%), 241 (64%), 229 (82%).

4-Acetyl-3-oxo-5-phenylcyclohexan-1-carbonsäuremethylester (96a) und
1-Acetyl-2-hydroxy-6-phenylcyclohexen-4-carbonsäuremethylester (96b)

12,1g (44,5mmol) 95 wird mit 1,21g Pd-C 10% in 50ml THF absol. mit 3bar hydriert. Nach 24h wird Pd-C abfiltriert und THF abdestilliert. Farblose Kristalle aus Methanol. Smp. 97-100°C. Ausbeute 4,27g (35%).

$C_{16}H_{18}O_4$ (274.3) Ber. C 70.1 H 6.61 Gef. C 70.1 H 6.65

IR (KBr): 3600-3300 (OH), 1730 (C=O), 1670 (C=O), 1610 (C=C).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 16.33 (OH, H/D-Tausch), 7.35 u. 7.30 (s;5H), 3.67 u. 3.55 (s;3H), 4.3-3.4 (m;2H), 3.1-2.0 (m;4H), 1.89 u. 1.73 (s;3H).

MS (70eV): $m/e = 274$ (M^+).

2(4-Oxo-2-phenylpentyl)-butandisäure (97)

548mg (2mmol) 96 wird mit 40ml 1n Natronlauge und

50ml Dioxan 1h erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittelgemisch abdestilliert. Der ölige Rückstand wird mit 30ml 2n Natronlauge versetzt und mehrmals mit Ether gewaschen. Die Etherphasen werden verworfen. Die alkalische Phase wird im Eisbad gekühlt und mit 2n Salzsäure angesäuert. Die saure Phase wird mehrmals mit Ether extrahiert, die vereinigten Etherphasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Der Ether wird abdestilliert, das Öl durch Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel; Methylenchlorid : Eisessig = 96 : 4).

Das Diastereomer 97a mit dem $R_f=0,67$ kristallisiert aus Wasser. Farblose Kristalle. Smp. $124-125^\circ\text{C}$.

Ausbeute 123mg (22%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (278.3) Ber. C 64.7 H 6.52 Gef. C 64.8
H 6.53

IR (KBr): 3300-2600 (COOH), 1725 u. 1690 u. 1670 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 9.39$ (2H; COOH; H/D-Tausch),
7.35 (s; 5H), 3.83-0.67 (m; 11H).

MS (70eV): $m/e = 279$ (M^+).

Das zweite Diastereomer 97b hat einen R_f -Wert von 0,43. Farbloses Öl. Ausbeute 130mg (23%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (278.3) Ber. C 64.7 H 6.52 Gef. C 64.3
H 6.96

IR (NaCl): 3600-2300 (COOH), 1700 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 9.75$ (2H; COOH; H/D-Tausch),

7.3 (s;5H), 3.60-0.68 (m;11H).

MS (70eV): $m/e = 279(M^+)$.

6-Acetyl-5,8-dihydro-5,8-methanobenzocycloocten-7,10-
(6H,9H)-dion (103)

720mg (2,6mmol) des Diastereomerengemischs 97 werden mit 2,26g Phosphorpentoxid und 4,53g 85proz. Phosphorsäure 7h auf 110°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit Eis versetzt und mehrmals mit Chloroform extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Chloroform wird abdestilliert. Das zurückbleibende Öl wird mit einer Dickschichtplatte (Kieselgel; n-Hexan : Ethylacetat = 7 : 3) aufgetrennt. Die Verbindung mit dem Rf-Wert von 0,28 wird abgekratzt und aus dem Kieselgel mit Methylenchlorid extrahiert. Methylenchlorid wird abdestilliert. Das Öl kristallisiert aus c-Hexan. Farblose Kristalle. Smp. 124-125°C. Ausbeute 65mg (10%).
C₁₅H₁₄O₃ (242.3) Ber. C 74.4 H 5.82 Gef. C 74.3
H 5.81

IR (KBr): 1775 u. 1738 u. 1695 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.97 (dd;1H), 7.48 (dt;1H), 7.32 (dt;1H), 7.21 (dd;1H), 3.56 (d;1H), 3.48 (dd;1H), 2.67 (dd;1H), 2.41 (d;1H), 2.35 (dd;1H), 2.20 (dd;1H),

1.95 (dd;1H), 1.29 u. 1.17 (s;3H).

MS (70eV): m/e= 242 (M^+).

5-Hydroxybiphenyl-3-carbonsäuremethylester (106)

290mg (1,26mmol) 13 und 364mg (1,6mmol) DDQ werden in 50ml Eisessig 2h erhitzt. Der Eisessig wird abdestilliert, der Rückstand in Ether aufgenommen und filtriert. Das Filtrat wird eingedampft und am Chromatotron getrennt (Kieselgel; Schichtdicke 2mm; Petrolether : Ethylacetat = 8 : 2). Nach dem Entfernen des Elutionsmittels bleibt ein farbloser Feststoff zurück. Smp. 116-118°C.

Ausbeute 170mg (59%).

$C_{14}H_{12}O_3$ (228.3) Ber. C 73.7 H 5.30 Gef. C 73.6

H 5.34

IR (KBr): 3410 (OH), 1710 (C=O).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm)= 7.90-7.37 (m;8H), 6.43 (s;OH,

H/D-Tausch), 3.97 (s;3H).

MS (70eV): m/e= 228 (M^+).

5-Hydroxybiphenyl-3-carbonsäure (107)

1,48g (6,5mmol) 106 wird mit 30ml 2n Natronlauge und 30ml Dioxan 1h rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittelgemisch wird abdestilliert. Das zurückbleibende Öl wird im Eisbad gekühlt und mit 2n Salzsäure angesäuert. Es fällt ein farbloser Feststoff aus, der abgesaugt und mit Wasser gewaschen wird. Smp. 214°C. Ausbeute 1,06g (76%).

$C_{13}H_{10}O_3$ (214.2) Ber. C 72.9 H 4.71 Gef. C 72.7
H 4.90

IR (KBr): 3500-2000 (COOH), 1710 (C=O).

MS (70eV): m/e = 214 (M^+).

3-Hydroxybiphenyl-2,5-dicarbonsäuredimethylester (108)

1g (3,5mmol) 36 wird mit 0,94g (4,1mmol) DDQ in 50ml Dioxan absol. 4h rückfließend erhitzt. Anschließend wird Dioxan abdestilliert. Das Öl wird durch Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel; Toluol : Ethylacetat = 7 : 3). Das Öl kristallisiert. Farblose Kristalle. Smp. 88-90°C. Ausbeute 680mg (68%).

$C_{16}H_{14}O_5$ (286.3) Ber. C 67.1 H 4.93 Gef. C 67.1
H 5.01

IR (KBr): 1720 u. 1670 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 10.49 (s; OH, H/D-Tausch),
7.72 (d; 1H), 7.55 (d; 1H), 7.40 (s; 5H), 3.98 (s; 3H),
3.57 (s; 3H).

MS (70eV): m/e = 286 (68% M^+), 271 (10%), 254 (100%),
227 (56%).

3-Hydroxybiphenyl-2,5-dicarbonsäure (17)

340mg (1,2mmol) 108 wird mit 30ml 2n Natronlauge 1h erhitzt. Danach wird im Eisbad mit 2n Salzsäure angesäuert. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Farblose Kristalle.

Smp. 142°C . Ausbeute 160mg (52%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_5$ (258.2) Ber. C 65.1 H 3.90 Gef. C 64.7
H 4.29

IR (KBr): 3600-2200 (COOH), 1675 (C=O).

MS (70eV): m/e = 258 (M^+).

3-Acetoxybiphenyl-2,5-dicarbonsäuredimethylester (110)

310mg (1,1mmol) 108 , 89mg (1,1mmol) Natriumacetat und 30ml Acetanhydrid werden 1h bei 100°C erhitzt. Danach wird das Gemisch auf Eis gegossen und mit Ether mehrmals extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit 10proz. Na₂CO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Der Ether wird abdestilliert. Farblose Kristalle aus Diisopropylether. Smp 82°C. Ausbeute 320mg (87%).
 C₁₈H₁₆O₆ (328.3) Ber. C 65.9 H 4.91 Gef. C 65.9
 H 4.89

IR (KBr): 1775 (C=O), 1730 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.02 (d;1H), 7.86 (d;1H),
 7.43 (s;5H), 3.95 (s;3H), 3.61 (s;3H), 2.32 (s;3H).

MS (70eV): m/e = 328 (90% M⁺), 297 (83%), 285⁺ (100%).

3-Anilinobiphenyl-2,5-dicarbonsäuredimethylester (120)

160mg (0,44mmol) 119 und 136mg (0,6mmol) DDQ werden in 20ml Eisessig 1h erhitzt. Danach wird der Eisessig abdestilliert und das Öl durch Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel; n-Hexan : Ethylacetat = 7 : 3). Das Öl kristallisiert in hellgelben Kristallen.
 Smp. 129-134°C. Ausbeute 50mg (30%).

$C_{22}H_{19}NO_4$ (361.4) Ber. C 73.1 H 5.30 N 3.9

Gef. C 73.0 H 5.78 N 3.5

IR (KBr): 3360 (NH), 1727 u. 1690 (C=O).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 10.80 (NH; H/D-Tausch), 8.1-6.8 (m; 12H), 3.9 (s; 3H), 3.47 (s; 3H).

MS (70eV): m/e = 361 (M^+).

(5-Morpholino-3-biphenyl)-methanol (112)

299mg (1mmol) 28 in 100ml Ether absol. werden zu 0,6mmol $LiAlH_4$ in 100ml Ether absol. getropft. Danach wird 3h erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das überschüssige $LiAlH_4$ durch Zugabe von Essigester und Wasser zerstört. Die Etherphase wird abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Ether wird abdestilliert. Das Öl kristallisiert aus c-Hexan. Farblose Kristalle. Smp. 87-89°C.

Ausbeute 59mg (22%).

$C_{17}H_{19}NO_2$ (269.3) Ber. C 75.8 H 7.11 N 5.2

Gef. C 75.9 H 7.24 N 5.0

IR (KBr): 3430 (OH).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.83-7.30 (m; 5H), 7.28-6.87 (m; 3H), 4.90 (dd; 4H), 4.75 (s; 2H), 3.25 (dd; 4H), 2.15 (s; OH, H/D-Tausch).

MS (70eV): m/e = 269 (100% M^+), 238 (10%), 211 (64%).

2-Anilino-6-phenyl-1,3-cyclohexadien-1,4-dicarbon-
säuredimethylester (119) und
2-Methyl-5-(methoxycarbonylmethyl)-1,4-diphenyl-3-
pyrrolcarbonsäuremethylester (121)

1,53g (5mmol) 46 und 0,5g (5,4mmol) Anilin werden mit 190mg (1mmol) p-Toluolsulfonsäuremonohydrat in 50ml Toluol am Wasserabscheider 24h erhitzt. Anschließend wird Toluol abdestilliert und das Produktgemisch durch Flash-Chromatographie getrennt (Kieselgel; n-Hexan : Ethylacetat = 7 : 3).

Die Verbindung 119 mit dem Rf-Wert = 0,63 kristallisiert zu hellgelben Kristallen . Smp. 128-130°C.

Ausbeute 220mg (12%).

$C_{20}H_{21}NO_4$ (363.4) Ber. C 72.7 H 5.83 N 3.9

Gef. C 72.7 H 5.82 N 3.8

IR (KBr): 3250 (NH), 1710 u. 1660 (C=O), 1635 (C=C).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm)= 10.59 (s;NH, H/D-Tausch), 7.5-7.1 (m;10 H), 7.0 (dd;1H), 4.28(dd;1H), 3.65 (s;3H), 3.63 (s;3H), 2.92 (dd;2H).

MS (70eV): m/e= 363 (100% M^+), 348 (27%), 332 (9%), 331 (9%), 304 (100%).

Die Verbindung 121 mit dem Rf-Wert = 0,45 ist ein gelbes Öl. Ausbeute 880mg (48%).

$C_{22}H_{21}NO_4$ (363.4) Ber. C 72.7 H 5.83 N 3.9

Gef. C 72.5 H 5.86 N 4.0

IR (NaCl): 1740 u. 1710 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 7.78\text{--}7.00$ (m; 10 H), 3.65 (s; 3H), 3.52 (s; 3H), 3.33 (s; 2H), 2.35 (s; 3H).

MS (70eV): $m/e = 363$ (M^+).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 80 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 12.60$ (q), 30.93 (t), 50.28 (q), 51.65 (q), 111.8 (s), 123.71 (s), 125.13 (s), 126.31 (d), 127.40 (d), 128.46 (d), 128.92 (d), 129.31 (d), 130.10 (d), 135.55 (s), 136.73 (s), 137.10 (s), 165.87 (s), 170.84 (s).

2-Oxo-6-phenyl-1,4-cyclohexandicarbonsäuredimethylester (123a) und

2-Hydroxy-6-phenyl-3-cyclohexen-1,4-dicarbonsäuredimethylester (123b)

2,21g (7,7mmol) 36 werden mit 221mg Pd-C 10% in 50ml THF absol. mit 3bar hydriert. Nach 16h wird Pd-C abfiltriert, THF am Rotationsverdampfer entfernt. Farblose Kristalle aus Diisopropylether. Smp. 82–88°C. Ausbeute 620mg (28%).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (290.3) Ber. C 66.2 H 6.25 Gef. C 66.0 H 6.32

IR (KBr): 3450 (OH), 1730 u. 1710 (C=O), 1650 u. 1625 (C=C).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 12.60 u. 12.45 (s; OH, H/D-Tausch), 7.33-7.27 (m; 5H), 4.44 (m; 1H), 3.75-3.60 (m; 6H), 4.20-1.85 (m; 6H).

MS (70eV): m/e = 290 (92% M^+), 159 (92%), 158 (100%).

Das Tautomerengemisch des 4,5,6,7-Tetrahydro-3-hydroxy-4-phenyl-1H-indazol-6-carbonsäuremethylesters (18)

2,23g (7,7mmol) 123 werden mit 425mg (8,5mmol) Hydrazinhydrat in 60ml Methanol 2h bei 0°C gerührt, anschließend wird 3h rückfließend erhitzt. Methanol wird abdestilliert. Farblose Kristalle aus Ether. Zers. ab 190°C.

Ausbeute 414mg (20%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (272.3) Ber. C 66.2 H 5.92 N 10.3

Gef. C 65.9 H 6.30 N 10.4

IR (KBr): 3400-2000 (OH), 1730 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{DMSO}$): δ (ppm) = 9.01 (NH u. OH, H/D-Tausch), 7.29 (s; 5H), 4.93-1.37 (m; 9H).

MS (70eV): m/e = 272 (96% M^+), 257 (12%), 241 (17%), 211 (100%).

Das Tautomerengemisch des 4,5,6,7-Tetrahydro-3-methyl-4-phenyl-1H-indazol-6-carbonsäuremethylesters (124)

548mg (2mmol) 96 und 118mg (2,4mmol) Hydrazinhydrat

werden in 30ml Methanol absol. 3h auf 40°C erwärmt.
Danach wird das Methanol abdestilliert. Farblose
Kristalle aus Ether. Smp. 141-145°C. Ausbeute 150mg (28%).

$C_{16}H_{18}N_2O_2$ (270.3) Ber. C 71.1 H 6.71 N 10.4

Gef. C 70.7 H 6.94 N 10.6

IR (KBr): 3180 u. 3120 (NH), 1720 (C=O).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm)= 11.50 (NH, H/D-Tausch),
7.32 (s;5H), 3.95 (dd;1H), 3.73 (s;3H), 3.0 (d;2H),
2.85-1.80 (m;3H), 1.71 (s;3H).

MS (70eV): m/e= 270 (100% M^+), 255 (27%), 211 (38%).

4,5,6,7-Tetrahydro-3-methyl-1,4-diphenyl-6-indazol-
carbonsäuremethylester (125) und

4,5,6,7-Tetrahydro-3-methyl-2,4-diphenyl-6-indazol-
carbonsäuremethylester (126)

3g (11mmol) 96 werden mit 1,18g (11mmol) Phenylhydrazin
in 65ml Methanol 20h auf 40°C erwärmt. Anschließend
wird Methanol abdestilliert. Hellgelbe Kristalle aus
Ether. Smp. 108-110°C. Ausbeute 710mg (19%).

$C_{22}H_{22}N_2O_2$ (346.4) Ber. C 76.3 H 6.40 N 8.1

Gef. C 76.3 H 6.65 N 8.0

IR (KBr): 1730 (C=O), 1680 (C=N).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm)= 7.44 (s;5H), 7.30 (s;5H),

4.00 (dd;1H), 3.73 (s;3H), 3.04 (d;2H), 2.90-1.80 (m;3H), 1.70 (s;3H).

MS (70eV): m/e = 346 (100% M⁺), 331 (24%), 315 (11%), 287 (28%).

2-Acetoxy-3,4-dihydro-6-methyl-4-phenyl-2H-pyran-2,5-dicarbonsäuredimethylester (127)

Zu 0,76g (5,6mmol) Zinkchlorid in 20ml Eisessig und 25ml Acetanhydrid wird eine Lösung aus 3,42g (11,2 mmol) 46 in 20ml Eisessig und 25ml Acetanhydrid zugeotropft. Dann rührt man acht Tage bei Raumtemperatur. Anschließend wird der Ansatz mit 200ml Wasser verdünnt und mit Chloroform mehrmals extrahiert. Die vereinigten Chloroformphasen werden mit 5proz. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Chloroform wird abdestilliert. Farblose Kristalle aus Ether. Smp. 107-109°C. Ausbeute 2.01g (52%).
C₁₈H₂₀O₇ (348.4) Ber. C 62.1 H 5.79 Gef. C 62.3 H 5.79

IR (KBr): 1755 (C=O), 1740 (C=O), 1710 (C=O), 1630 (C=C).

¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 7.34 u. 7.29 (s;5H), 4.07 (m;1H), 3.94-3.29 (m;7H), 2.8-1.3 (m;8H).

MS (70eV): m/e= 348 (30% M⁺), 316 (55%), 287 (100%).

5-Acetyl-2-acetoxy-3,4-dihydro-6-methyl-4-phenyl-2H-pyran-2-carbonsäuremethylester (128)

Zu 0,82g(6,02mmol) Zinkchlorid, 20ml Eisessig und 25ml Acetanhydrid wird eine Lösung aus 3,49g (12,03mmol) 94, 20ml Eisessig und 25ml Acetanhydrid zugetropft. Dann rührt man vier Tage bei Raumtemperatur. Der Ansatz wird mit 200ml Wasser verdünnt und mehrmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit 5proz. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Der Ether wird abdestilliert.

Kugelrohrdestillation: Sdp. 130°C/0,1 Torr, farbloses Öl, das im Gefrierfach erstarrt.

Farblose Kristalle. Smp. 36-38°C, Ausbeute 1,9g (48%).

C₁₈H₂₀O₆ (332.4) Ber. C 65.1 H 6.07 Gef. C 65.1
H 6.08

IR (KBr): 1750 u. 1685 (C=O), 1610 (C=C).

¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm)= 7.31 (s;5H), 4.10 (m;1H),
3.84 u. 3.75 (s;3H), 3.85-1.19 (m;11H).

MS (70eV): m/e= 332 (44% M⁺), 289 (62%), 272 (100%),
229 (94%).

2-Cyano-3(2-phenylvinyl)butendisäuredimethylester (131)

1,09g (11mmol) Cyanessigester 129 wird in 30ml Methanol absol. gelöst, auf -14°C gekühlt, eine Lösung aus 5mg (0,22mmol) Natrium in 1ml Methanol absol. zugetropft und eine aus 1,9g (10mmol) 22 in 50ml Methanol absol. Man rührt drei Tage und saugt die gelben Kristallnadeln ab. Smp. $165-166^{\circ}\text{C}$. Ausbeute 970mg (34%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (271.3) Ber. C 66.4 H 4.83 N 5.2

Gef. C 66.4 H 4.83 N 5.2

IR (KBr): 2225 (CN), 1730 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.50 (m; 5H), 7.25 (d; 2H), 4.03 (s; 3H), 3.90 (s; 3H).

MS (70eV): m/e = 271 (100% M^+), 256 (94%), 240 (88%), 213 (94%), 212 (94%).

15. Experimentelle Angaben zu den pharmakologischen Untersuchungen

15.1 Material und Methodik

15.1.1 Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden benutzt: männliche NMRI-Mäuse, ein Auszuchtstamm der Fa. SAVO-Ivanovas GmbH, Kisslegg/Allgäu (Gewicht 20 - 30 g).

Haltung in Gruppen von 5 - 6 Tieren in Makrolon-Käfigen (Größe 2) unter Laborbedingungen.

Die Tiere wurden randomisiert und einem Licht-Dunkel-Wechsel im 12-Std.-Rhythmus unterworfen (0800 - 2000 h).

Standardfutter Altromin[®] und Wasser standen bis zum Versuchsbeginn zur Verfügung.

15.1.2 Substanzverabreichung

Die Substanzen wurden in einem Volumen von 10 ml/kg KG verabreicht. Als Träger diente physiologische NaCl-Lösung bzw. 0.5 proz. Traganth- oder 10 proz. Cremophor[®]-EL-Suspension in physiologischer NaCl-Lösung. Bei Substanzen in Salzform beziehen sich die Dosenangaben auf die jeweiligen Salze.

15.1.3 Statistik

Mittelwerte werden mit dem mittleren Fehler des Mittelwertes ($\bar{x} \pm \text{S.E.M}$) angegeben, ED₅₀-Werte wurden nach Litchfield und Wilcoxon¹¹²⁾ ermittelt. Dabei wurden die Substanzen in vier Dosierungen geprüft ($p \leq 0.05$).

15.2. Verhaltenstest nach Irwin

Die Tiere wurden nach i.p.-Applikation der Prüfsubstanzen bis zum Exitus, sonst 1 h lang beobachtet.

Dosierungen: 400 und 200 mg/kg KG.

15.3 Essigsäure-(writhing)-Test

Die als "writhing" bezeichneten typischen Streckbewegungen der Maus wurden durch i.p.-Applikation einer 0.6 proz. Essigsäurelösung erzeugt. 30 min. zuvor war den Tieren die zu untersuchende Substanz s.c. appliziert worden.

3 min. nach Applikation der Essigsäurelösung wurde für einen Zeitraum von 10 min. die Gesamtzahl der Streckbewegungen erfaßt. Aus der Abnahme der Streckreaktionen unter der Substanzeinwirkung im Vergleich

zu nicht behandelten Kontrollgruppen wurde die prozentuale Hemmwirkung ermittelt.

ED₅₀-Werte (Abnahme der Streckreaktionen auf 50 Proz. der Kontrollgruppe) wurden graphisch ermittelt¹¹²⁾
(6 Tiere pro Dosis).

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) R. Robinson, J. M. Gullaud, J. Chem. Soc. (London)
1923, 980

R. Robinson, C. F. van Duin, J. C. Smith, J. Chem.
Soc. (London) 1926, 903

- 2) C. Schöpf, Liebigs Ann. Chem. 452, 211 (1927)

- 3) G. Kerstein, Über den Zeitpunkt der Entdeckung
des Morphioms durch Sertürner, Dtsch. Apoth. Ztg.
94, 968 (1954)

- 4) O. Schnider, A. Grüssner, Helv. Chim. Acta 32,
821 (1949)

- 5) E. L. May, J. Org. Chem. 21, 899 (1956)

- 6) L. B. Mellett, L. A. Woods, Drug Research 2, 155
(1963)

- 7) E. Grimaux, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 23,
591 (1881)

- 8) C. R. A. Wright, J. Chem. Soc. (London) 27, 1035
(1874)

- 9) O. Hesse, Liebigs Ann. Chem. 222, 203 (1884)
- 10) L. Oldenberg, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 44, 1829 (1911)
- 11) A. Skita, H. H. Frank, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 44, 2865 (1911)
- 12) M. Freund, E. Speyer, J. Prakt. Chem. [2] 94, 135 (1916)
- 13) C. Mannich, H. Löwenheim, Arch. Pharm. 258, 295 (1920)
- 14) L. F. Small, N. B. Eddy, E. Mosettig, C. K. Himmelsbach, Studies on Drug Addiction, Supplement No. 138 to the Public Health Reports, Washington, 1938
- 15) G. Ehrhardt, H. Ruschig, Arzneimittel Bd.1, 2. Aufl. Verlag Chemie, Weinheim 1972, S. 85
- 16) E. Schröder, C. Rufer, R. Schmiechen, Pharmazeutische Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1982, S.197
- 17) A. Burger, Medicinal Chemistry, Second Edition, Interscience Publishers, Inc., New York 1960, S.320

A. Burger, Medicinal Chemistry, Third Edition, John Wiley & Sons Inc., New York 1970, S.1336

- 18) O. Eisleb, O. Schaumann, Deutsche Medizinische Wochenschrift 65, 967 (1939)
 - 19) O. Eisleb, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 74, 1433 (1941)
 - 20) O. Schaumann, Pharmazie 4, 364 (1949)
 - 21) O. Schaumann, Angew. Chem. 66, 765 (1954)
 - 22) Ferrando, Rabino, Bruxelles-Med., 47, (25) (1967)
662
 - 23) G. Satzinger, Liebigs Ann. Chem. 728, 64 (1969)
 - 24) M. Herrmann, W. Steinbrecher, W. Heldt, Arzneimittel-Forsch. 20, 977 (1970)
 - 25) G. Ehrhardt, H. Ruschig, Arzneimittel Bd. 1,
2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim 1972, S.92
- E. Schröder, C. Rufer, R. Schmiechen, Pharmazeutische Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1982, S.203

- 26) E. Schröder, C. Rufer, R. Schmiechen, Pharmazeutische Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1982, S.165
- 27) F. Eiden, M. Schmidt, H. Buchborn, Arch. Pharm. 320, 348 (1987)
- 28) E. Schröder, C. Rufer, R. Schmiechen, Pharmazeutische Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1982, S.345
- 29) E. Friedmann, Helv. Chim. Acta 14, 783 (1931)
- 30) E. Stecher, H. Ryder, J. Amer. Chem. Soc. 74, 4392 (1952)
- 31) J. Hudson, Robinson, J. Chem. Soc. 1941, 722
- 32) E. Stecher, F. Dunn, E. Gelblum, J. Amer. Chem. Soc. 79, 4748 (1957)
- 33) M. Reimer, J. Amer. Chem. Soc. 46, 783 (1924)
- 34) H. Ahlbrecht, W. Raab, Synthesis 1980, 320
- 35) H. Ahlbrecht, W. Raab, C. Vonderheid, Synthesis 1979, 127

- 36) J. Stanley, J. Beasley, I. Mathison, J. Org. Chem. 37, 3746 (1972)
- 37) G. Manoussakis, J. Inorg. Nuclear Chem. 30, 3100 (1968)
- 38) W. Winkler, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität, München 1981, S.80
- 39) G. Opitz, H. Holtmann, Liebigs Ann. Chem. 684, 79 (1965)
- 40) R. Gawley, Synthesis 1976, 777
- 41) M. Jung, Tetrahedron 32, 3 (1976)
- 42) P. Zoretic, J. Golen, J. Org. Chem. 46, 3554 (1981)
- 43) Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Sauerstoffverbindungen, Bd. VIII, 1952, S.553
- 44) D. Vorländer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 27, 2053 (1894)
- 45) T. Forster, I. Heilbron, J. Chem. Soc. 125, 340 (1924)

- 46) Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1981, S.520
- 47) Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1981, S. 519
- 48) V. Prelog, L. Ruzicka, O. Metzler, Helv. Chim. Acta 30, 1883 (1947)
- 49) F. Case, J. Amer. Chem. Soc. 56, 715 (1934)
- 50) D. Henderson, K. Richardson, R. Taylor, Synthesis 1983, 996
- 51) E. Knoevenagel, Chem. Ber. 26, 1085 (1893)
- 52) E.Knoevenagel, Chem. Ber. 31, 730 (1898)
- 53) R. Kuhn, H. Weiser, Chem. Ber. 88, 1601 (1955)
- 54) H.Fiesselman, J. Ribka, Chem. Ber. 89, 27 (1956)
- 55) Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1973, S. 564

- 56) E. Horning, R. Field, J. Amer. Chem. Soc. 68,
384 (1946)
- 57) E. Horning, R. Field, J. Amer. Chem. Soc. 68,
387 (1946)
- 58) K. Campbell, A. Schrage, B. Campbell, J. Org.
Chem. 15, 1139 (1950)
- 59) E. A. Soliman, J. A. Attia, A. M. Guber, Egypt.
J. Chem. 27 (1984) 3, 309-320
- 60) Fieser u. Fieser, Reagents for Organic Synthesis,
Vol. 5, John Wiley & Sons Inc., New York 1975,
S. 499
- 61) Houben Weyl, Methoden der org. Chemie, Reduktion I,
Bd. IV/1c, 1980, S. 189
- 62) W. Bencze, Medizin in unserer Zeit 1, 73 (1977)
- 63) E. Chojnacka-Wojcik, H. Hano, J. Sieroslawska,
M. Sypniewska, Arch. Immun. Ther. Exp. Wars-
zawa 23, 733 (1975)
- 64) R. Borch, M. Bernstein, H. Dupont Durst,
J. Amer. Chem. Soc. 93, 2897 (1971)

- 65) P. Gmeiner, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität, München 1986, S. 53
- 66) D. M. Zimmerman, P. D. Gesellchen, Annual Reports in Medicinal Chemistry, Vol. 17, S. 21 (1982)
- 67) G. Rademacher, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität, München 1983, S. 120
- 68) W. Sucrow, M. Slopianca, C. Mentzel, Chem. Ber. 106, 745 (1973)
- 69) S. Houry, R. Mechoulam, J. Med. Chem. 17, 287 (1974)
- 70) E. Baumann, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität, München 1981, S. 164
- 71) C. Allen, A. Bell, Organic Synthesis Coll. Vol.3, S. 310 (1965)
- 72) M. E. Freed, J. R. Potoski, E. H. Freed, G. L. Conklin, J. L. Malis, J. Med. Chem. 16, 595 (1973)

- 73) M. E. Freed, J. R. Potoski, E. H. Freed,
G. L. Conklin, S. C. Bell, J. Med. Chem. 19,
476 (1976)
- 74) M. E. Freed, J. R. Potoski, G. L. Conklin,
S. C. Bell, J. Med. Chem. 19, 560 (1976)
- 75) J. P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, M. Charpentier-
Morize, A. Richard, Tetrahedron Letters 26 (1985)
46, 5681 - 5682
- 76) Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissen-
schaften, Berlin 1981, S. 517
- 77) W. Winkler, Dissertation, Ludwig-Maximilians-
Universität, München 1981, S. 130
- 78) M. A. Rustamov, A. G. Ismailov, SH. A. Amirov,
Zh. Org. Khim. 19 (1983) 5, 1023
- 79) Drugs of the Future 1978, 315
- 80) Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie,
Stickstoffverbindungen I, 1968, S. 59
- 81) K. Mitsuhashi, S. Shiotani, Chem. pharmac.
Bull. 18, 75 (1970)

- 82) S. Shiotani, T. Kometani, K. Mitsuhashi,
Chem. pharmac. Bull. 20, 277 (1972)
- 83) C. Schmitz, Dissertation, Ludwig-Maximilians-
Universität, München 1981, S. 166
- 84) Drugs of the Future 1979, 28
- 85) Drugs of the Future 1978, 366
- 86) Synthetica Merck, Reagenzien für die organi-
sche Synthese, Bd. 1, 1969, S. 131
- 87) E. Braude, A. Brook, R. Linstead, J. Chem.
Soc. 1954, 3569
- 88) Y. Sheinker, C. A. 53 (1959), 22734 g
- 89) L. Safronich, C. A. 55 (1961), 18892 i
- 90) H. D. Schweiger, Pharmazeut. Ztg. 120, 1253
(1975)
- 91) G. Persinos, C. A. 78 (1973), 7827 u
- 92) E. Mutschler, Arzneimittelwirkungen, 4. Aufl.,
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH,
Stuttgart 1981, S. 416

- 93) C. Mannich, H. Davidsen, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 69, 2106 (1936)
- 94) G. Opitz, H. Hellmann, H. W. Schubert, Liebigs Ann. Chem. 623, 112 (1959)
- 95) G. Stork, H. Landesman, J. Amer. Chem. Soc. 85, 207 (1962)
- 96) A. Hantzsch, Chem. Ber. 18, 2579 (1885)
- 97) M. Conrad, W. Epstein, Chem. Ber. 20, 3052 (1887)
- 98) S. Glickman, A. Cope, J. Amer. Chem. Soc. 67, 1017 (1945)
- 99) A. Streitwieser, Heathcock, Organische Chemie, Verlag Chemie Weinheim 1980, S. 1285
- 100) H. P. Kaufmann, Arzneimittel- Synthese, S. 66 Springer-Verlag, Berlin 1953, S. 66
- 101) S. Masamune, Organic Synthesis, Vol. 55, S. 73 (1976)
- 102) J. Wolinsky, H. Hauer, J. Org. Chem. 34, 580 (1969)

- 103) J. Wolinsky, H. Hauer, J. Org. Chem. 34, 3169 (1969)
- 104) M. Quinteiro, C. Seoane, J. Soto, J. Heterocyclic Chem. 15, 57 (1978)
- 105) C. Seoane, J. Soto, P. Zamorano, J. Heterocyclic Chem. 18, 309 (1981)
- 106) C. Seoane, J. Soto, Heterocycles, Vol. 14, No. 3, S. 337 (1980)
- 107) J. Soto, C. Aparicio, C. Seoane, J. Valdés, Heterocycles Vol. 20, No. 12, S. 2393 (1983)
- 108) M. H. Elnagdi, Heterocycles, Vol. 20, No. 3, S. 519 (1983)
- 109) R. Grewe, A. Mondon, Chem. Ber. 81, 279 (1948)
- 110) S. Irwin, Science 136, 123 (1962)
- 111) R. Koster, M. Anderson, E. J. de Beer, Fed. Proc. 18, 412 (1959)
- 112) J. T. Litchfield, F. Wilcoxon, J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99 (1949)

Lebenslauf

Haribert Schludi

geboren am 22.04.1956 in Pfaffenhofen a.d. Ilm,
als Sohn des Priv. Doz. Dr. Haribert Schludi und
seiner Ehefrau Edith,
verheiratet mit Dr. Angelika Schludi, geb. Höglmüller,
eine Tochter, einen Sohn.

Schulbildung

Volksschule Eichenau, bei München	1962-1964
Volksschule St. Joseph, Ingolstadt	1964-1966
Miranda Primary School, Sydney/Australien	1966-1967
Christoph Scheiner Gymnasium, Ingolstadt	1967-1976

Wehrdienst

Tilly Kaserne, Neuburg a.d. Donau	1976-1978
-----------------------------------	-----------

Studium

Ludwig-Maximilians-Universität, München	1978-1982
1. Staatsexamen	4.9.1980
2. Staatsexamen	11.5.1982

Praktisches Jahr abgeleistet bei:

Markt Apotheke, Pfaffenhofen a.d. Ilm

Bayer AG, Leverkusen

3. Staatsexamen

7.7.1983

Approbation

7.7.1983

Promotion

Seit Oktober 1983 bei Prof. Dr. F. Eiden

am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie

der Ludwig-Maximilians-Universität, München

